

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. Juni 2005 (30.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/058891 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 471/04**,  
A61K 31/435, A61P 9/00, C07D 471/04, 221/00, 209/00

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BENNABI, Samir** [FR/FR]; 20, Rue de Belfort, F-69004 Lyon (FR). **HECKROTH, Heike** [DE/DE]; August-Jung-Weg 34, 42113 Wuppertal (DE). **SCHIROK, Hartmut** [DE/DE]; Fischerstr. 29, 42287 Wuppertal (DE). **MITTENDORF, Joachim** [DE/DE]; Wildsteig 30a, 42113 Wuppertal (DE). **KAST, Raimund** [DE/DE]; Nachtigallenweg 79, 42349 Wuppertal (DE). **STASCH, Johannes-Peter** [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). **GNOTH, Mark Jean** [DE/DE]; Am Hang 53, 40822 Mettmann (DE). **MÜNTER, Klaus** [DE/DE]; Memeler Str. 54, 42489 Wülfrath (DE). **LANG, Dieter** [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553 Velbert (DE). **PEREZ, Santiago Figueroa** [CU/DE]; Carl-Rumpff-Str. 8, 51373 Leverkusen (DE). **BAUSER, Marcus** [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE). **FEURER, Achim** [DE/DE]; Erlbrunnenvweg 5, 69259 Wilhelmsfeld (DE). **EHMKE, Heimo** [DE/DE]; Agnes Str. 38, 22301 Hamburg (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/013430

(22) Internationales Anmeldedatum:  
26. November 2004 (26.11.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

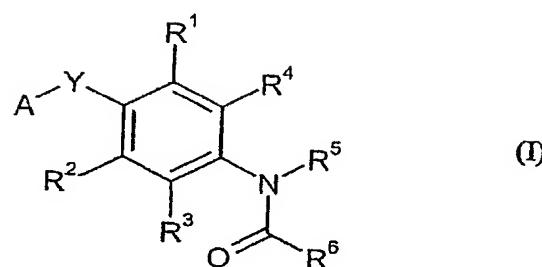
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 57 510.3 9. Dezember 2003 (09.12.2003) DE

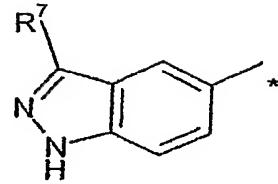
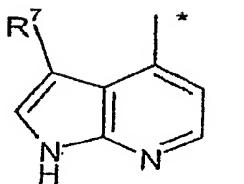
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER HEALTHCARE AG** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(54) Title: PYRROLOPYRIDINE-SUBSTITUTED BENZOL DERIVATIVES FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASES

(54) Bezeichnung: PYRROLOPYRIDIN-SUBSTITUIERTE BENZOL-DERivate ZUR BEHANDLUNG KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN



A



(57) Abstract: The invention relates to benzols containing heteroaryl substitutes of formula (I), a method for the production and the use thereof for producing drugs for treating and/or preventing human and animal diseases, en particular cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft heteroarylsubstituierte Benzole der Formel (I), ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

WO 2005/058891 A1



(74) **Gemeinsamer Vertreter:** BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- 1 -

PYRROLOPYRIDIN-SUBSTITUIERTE BENZOL-DERIVATE ZUR BEHANDLUNG KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

Die Erfindung betrifft heteroarylsubstituierte Benzole, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

5 Ein Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration ist ein Hauptauslöser für die Kontraktion der Gefäßmuskulatur (Somlyo, A.P. und Himpens, B. *FASEB J.* 1989, 3, 2266-2276). Dies geschieht in erster Linie durch Agonisten wie z.B. Phenylephrin oder Thromboxan A2, die nach Stimulierung der Phosphatidylinositolkaskade die Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum bewirken. Die Erhöhung des intrazellulären Calciums aktiviert die  
10 MLC-Kinase (Myosin-Leichte-Ketten-Kinase), die die MLC-Untereinheiten des Myosinmoleküls phosphoryliert (Kamm, K.H. und Stull, J.T., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1985, 25, 593-603). MLC-Phosphorylierung induziert die Glattmuskelkontraktion, MLC-Dephosphorylierung nach einer Reduktion der intrazellulären Calciumkonzentration resultiert in der Relaxation des Gefäßes.

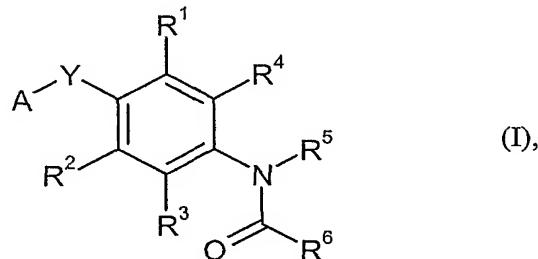
Neben der Calcium-abhängigen MLC-Phosphorylierung existiert noch ein weiterer zentraler aber  
15 Calcium-unabhängiger Regulationsmechanismus des Gefäßtonus. Hierbei handelt es sich um den Rho/Rho-Kinase-Signalweg (Noda, M. et al., *FEBS Lett.* 1995, 367, 246-250; Uehata, M. et al., *Nature* 1997, 389, 990-994; Fukata, Y. et al., *Trends in Pharmacological Sciences* 2001, 22, 32-39). Binden Agonisten wie z.B. Phenylephrin oder Thromboxan A2 an ihre Rezeptoren, so führt dies zur Aktivierung der kleinen G-Proteine Rho, die dann mit der Rho-Kinase interagieren und  
20 diese aktivieren. Die aktivierte Rho-Kinase inhibiert die Myosin-Phosphatase, nachdem sie eine Untereinheit des Enzyms phosphoryliert hat. Gleichzeitig phosphoryliert Rho-Kinase MLC an der Stelle, die auch von der MLC-Kinase phosphoryliert wird. Eine Hemmung der Myosin-Phosphatase sowie der Phosphorylierung von MLC induziert die Kontraktion der Gefäßmuskulatur. Im Gegensatz dazu führt eine Hemmung der Rho-Kinase zu einer Gefäßrelaxation. Inhibitoren der  
25 Rho-Kinase bewirken daher eine Senkung des Blutdruckes und eine Steigerung des koronaren Blutflusses.

Darüber hinaus führen Inhibitoren der Rho-Kinase zu einer Hemmung des Wachstums von Tumorzellen und Metastasen (Itoh et al. *Nat. Med.* 1999, 5, 221; Somlyo et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 269, 652) und inhibieren die Angiogenese (Uchida et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 269, 633; Gingras et al. *Biochem. J.* 2000, 348 Bd. 2, 273).

Den erfindungsgemäßen Verbindungen ähnliche Strukturen sind lediglich aus anderen Indikationen bekannt. So offenbart beispielsweise US 2001/0020030 A1 substituierte Thienopyridine und

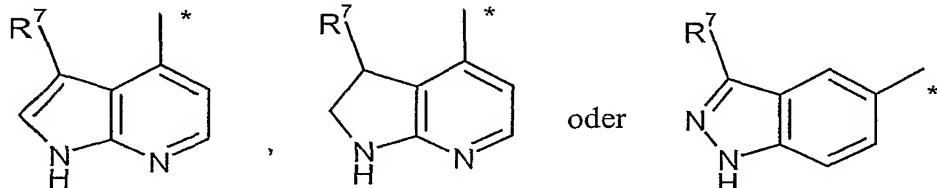
Thienopyrimidine zur Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen, WO 02/32872 offenbart stickstoffenthaltende aromatische Ringverbindungen als Inhibitoren der Neovaskularisation.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel



5 worin

A einen Rest



bedeutet,

worin

10 R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein können,

15 und

\*

für die Anknüpfstelle an Y steht,

Y O oder NH bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Cyano oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl bedeuten,

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

R<sup>6</sup> einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl

5 oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl substituiert ist,

worin Alkylamino, Cycloalkylamino oder Aryl ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl substituiert sein können,

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, das durch Amino, Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann,

Dimethylaminoethylamino,

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedrigem Heterocyclyl oder 5- bis 10-gliedrigem Heterocyclyoxy,

15 wobei Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyoxy durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Oxo oder Benzyloxy substituiert sein können,

und (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedrigem Heteroaryl,

20 wobei Aryl oder Heteroaryl durch Amino, Hydroxy, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Erfnungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten 25 Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ehtansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Trifluoressigsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino, Alkylcarbonylamino und Alkoxy carbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy.

Alkylthio steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

5    Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-  
10 Hexylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-t-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.

15    Alkylcyclononylamino steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylcarbonylamino, Ethylcarbonylamino, n-Propylcarbonylamino, Isopropylcarbonylamino, tert.-Butylcarbonylamino, n-Pentylcarbonylamino und n-Hexylcarbonylamino.

Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxy carbonyl und n-Hexaoxy-carbonyl.

20    Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Cycloalkylamino steht für eine Cycloalkylaminogruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropylamino, Cyclobutylamino, Cyclopentylamino, Cyclohexylamino und Cycloheptylamino.

25    Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14, vorzugsweise 6 oder 10, Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

30    Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl,

Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Heterocycl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit 5 bis 10, in der Regel 5 bis 8, vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Die Heterocycl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- oder 6-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrothienyl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Pyranyl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyranyl, Morpholin-1-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepinyl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl.

Heterocycloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Tetrahydrofuranyloxy, Tetrahydrothienyloxy, Pyrrolidinyloxy, Pyrrolinyloxy, Pyranyloxy, Piperidinyloxy, Thiopyranyloxy, Morpholinyloxy, Perhydroazeponyloxy, Piperazinyloxy.

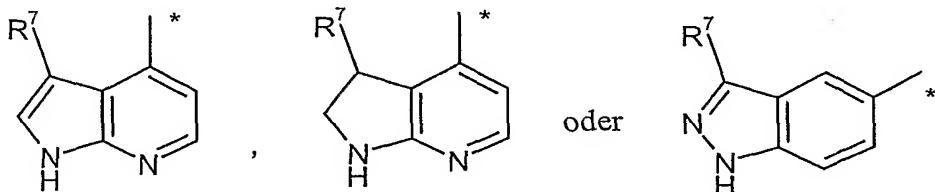
Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest



?5 bedeutet,

worin

- 7 -

R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein können,

5

und

\* für die Anknüpfstelle an Y steht,

Y O oder NH bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Cyano oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten,

10 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl bedeuten,

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

R<sup>6</sup> einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl substituiert ist,

15

worin Alkylamino, Cycloalkylamino oder Aryl ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl substituiert sein können,

20

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, das durch Amino, Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann,

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedrigem Heterocyclyl oder 5- bis 10-gliedrigem Heterocyclyoxy,

25

wobei Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyoxy durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Oxo oder Benzyloxy substituiert sein können,

und (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedrigem Heteroaryl,

- 8 -

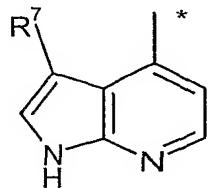
wobei Aryl oder Heteroaryl durch Amino, Hydroxy, Halogen, Cyano, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, das seinerseits durch Amino oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino substituiert sein kann, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

5 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest



10 bedeutet,

worin

$R^7$  für Wasserstoff, Chlor oder Methyl steht,

und

\* für die Anknüpfstelle an Y steht,

15 Y O bedeutet,

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

$R^5$  Wasserstoff bedeutet,

$R^6$  einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

20 ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, das durch Amino, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylthio, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino, ( $C_5$ - $C_6$ )-Cycloalkylamino, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylcarbonyl-amino, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxycarbonyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocycl substituiert ist,

- 9 -

worin Alkylamino, Cycloalkylamino oder Phenyl ihrerseits durch Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylamino oder Phenyl substituiert sein können,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, das durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann,

5 Cyclopentyl, Cyclohexyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclyloxy,

wobei Cyclopentyl, Cyclohexyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyloxy durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Oxo oder Benzyloxy substituiert sein können,

und Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl,  
10 Pyrimidyl oder Pyridazinyl,

wobei Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyridazinyl durch Amino, Hydroxy, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

15 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest



20 bedeutet,

worin

R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Chlor oder Methyl steht,

und

\* für die Anknüpfstelle an Y steht,

Y O bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeuten,

5 R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet,

R<sup>6</sup> einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Cyclohexylamino oder  
Piperidinyl substituiert ist,

10 worin Alkylamino oder Cyclohexylamino ihrerseits durch Hydroxy oder Phenyl substituiert sein können,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, das durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann,

Cyclopentyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyloxy oder Pyrrolidinyloxy,

15 wobei Cyclopentyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyloxy oder Pyrrolidinyloxy durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder Benzyloxy substituiert sein können,

und Phenyl oder Thienyl,

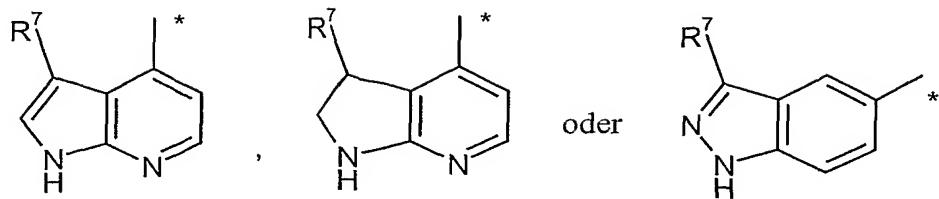
wobei Phenyl oder Thienyl durch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann, substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest



bedeutet,

worin

$R^7$  für Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

5

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl durch Amino, Hydroxy, Halogen, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino substituiert sein können,

und

10 \* für die Anknüpfstelle an Y steht,

Y O oder NH bedeutet,

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Cyano oder ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkyl bedeuten,

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl bedeuten,

$R^5$  Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bedeutet,

15  $R^6$  einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, das durch Amino, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylthio, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino, ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkylamino, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylcarbonylamino, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy carbonyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl, 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocyclen substituiert ist,

20 worin Alkylamino, Cycloalkylamino oder Aryl ihrerseits durch Amino, Hydroxy, Halogen, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino oder ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl substituiert sein können,

( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, das durch Amino, Hydroxy oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino substituiert sein kann,

-NHR<sup>8</sup>,

worin

R<sup>8</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das durch Amino, Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann,

5 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedrigem Heterocyclyl oder 5- bis 10-gliedrigem Heterocyclyoxy,

wobei Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyoxy durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Oxo oder Benzyloxy substituiert sein können,

und (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedrigem Heteroaryl,

10 wobei Aryl oder Heteroaryl durch Amino, Hydroxy, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest



bedeutet,

20 worin

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

\* für die Anknüpfstelle an Y steht,

Y O bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet,

5 R<sup>6</sup> einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl-amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl substituiert ist,

10 worin Alkylamino, Cycloalkylamino oder Phenyl ihrerseits durch Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylamino oder Phenyl substituiert sein können,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, das durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann,

-NHR<sup>8</sup>,

15 worin R<sup>8</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann,

Cyclopentyl, Cyclohexyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclyl oder 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclyloxy,

20 wobei Cyclopentyl, Cyclohexyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyloxy durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Oxo oder Benzyloxy substituiert sein können,

und Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyridazinyl,

25 wobei Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyridazinyl durch Amino, Hydroxy, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy carbonyl substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest



5 bedeutet,

worin

R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

und

\* für die Anknüpfstelle an Y steht,

10 Y O bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeuten,

R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet,

R<sup>6</sup> einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Cyclohexylamino oder Piperidinyl substituiert ist,

worin Alkylamino oder Cyclohexylamino ihrerseits durch Hydroxy oder Phenyl substituiert sein können,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, das durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann,

20 -NHR<sup>8</sup>,

- 15 -

worin R<sup>8</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, das durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann,

Cyclopentyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyloxy oder Pyrrolidinyloxy,

wobei Cyclopentyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyloxy oder Pyrrolidinyloxy durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder Benzyloxy substituiert sein können,

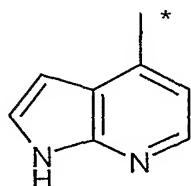
und Phenyl oder Thienyl,

wobei Phenyl oder Thienyl durch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann, substituiert sein können,

10 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

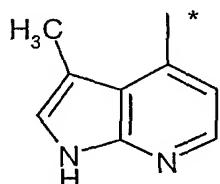
A einen Rest



bedeutet, worin \* für die Anknüpfstelle an Y steht.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), worin

A einen Rest



bedeutet, worin \* für die Anknüpfstelle an Y steht.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin Y Sauerstoff bedeutet.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup> Fluor, R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Fluor und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeuten.

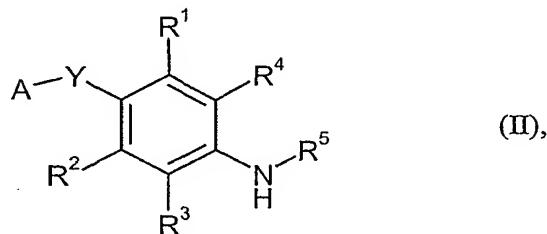
Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin der Rest R<sup>6</sup> durch eine 5 Amino- oder Hydroxygruppe und/oder durch einen Heterocyclus, der mindestens ein Stickstoffatom im Ring enthält, substituiert ist.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vore zugsbereiche.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der 10 Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, dass man entweder

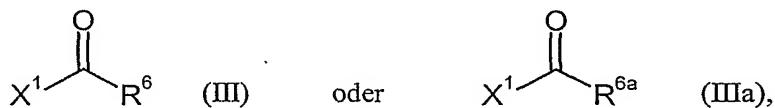
[A] Verbindungen der Formel



worin

15 A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



worin

R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung aufweist,

20 R<sup>6a</sup> einem wie oben definierten Rest R<sup>6</sup> entspricht, der aber anstelle einer sekundären oder tertiären Aminogruppe einen Chlorsubstituenten oder anstelle einer freien

- 17 -

Aminogruppe eine Nitrogruppe oder eine - beispielsweise mit einer tert-Butyloxycarbonylgruppe - geschützte Aminogruppe enthält und

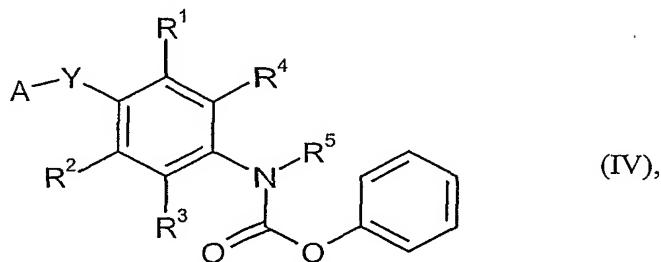
$X^1$  für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, oder Hydroxy steht,

umsetzt

5 und im Fall der Umsetzung mit Verbindungen (IIIa) anschließend noch im Rest  $R^{6a}$  den Chlorsubstituenten durch ein Amin substituiert, die Nitrogruppe zur entsprechenden Aminogruppe hydriert oder die Schutzgruppe – beispielsweise eine tert-Butyloxycarbonylschutzgruppe – zur Freisetzung der entsprechenden freien Aminogruppe abspaltet

oder

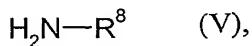
10 [B] Verbindungen der Formel



worin

$A$ ,  $Y$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



15

worin

$R^8$  die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

Im Verfahrensschritt [A] für den Fall, dass  $X^1$  für Halogen steht, erfolgt die Umsetzung im 20 Allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, 5 Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumpcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin. 10

Im Verfahrensschritt [A] für den Fall, dass X<sup>1</sup> für Hydroxy steht, erfolgt die Umsetzung im Allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck. 15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, 20 Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Methylenchlorid.

Übliche Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 25 30 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxy-

benztriazol (HOBr), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), oder 1-Chlor-N,N-2-trimethylpropenylamin, oder Mischungen aus diesen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylarnine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, 5 N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenztriazol (HOBr) und Diisopropylethylamin in Methylenchlorid.

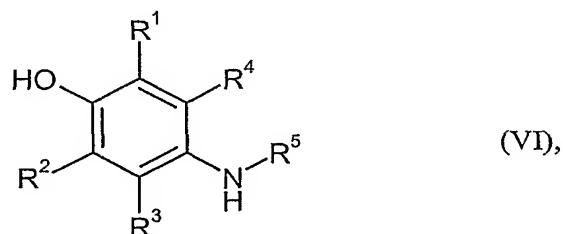
Die im Verfahrensschritt [A] gegebenenfalls erfolgende Substitution des Chlorsubstituenten durch ein Amin, Reduktion der Nitrogruppe zur entsprechenden Aminogruppe oder Abspaltung Aminoschutzgruppe zur Freisetzung der entsprechenden freien primären oder sekundären Aminogruppe erfolgt jeweils unter üblichen, dem Fachmann geläufigen Bedingungen. In diesem Zusammenhang sei auf beispielhafte Reaktionsbedingungen bei den entsprechenden Herstellungsbeispielen im experimentellen Teil verwiesen.

Im Verfahrensschritt [B] erfolgt die Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) im Allgemeinen 15 in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Ether wie Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 20 Dimethylsulfoxid oder Acetonitril, bevorzugt ist Dimethylformamid.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (II) aus Verfahrensschritt [A] werden beispielsweise entweder

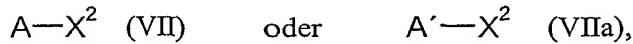
[A1] Verbindungen der Formel



- 20 -

$R^1, R^2, R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



worin

5       $A$       die oben angegebene Bedeutung aufweist

$A'$       einem wie oben definierten Rest  $A$  entspricht, der zusätzlich einen Chlorsubstituenten enthält und

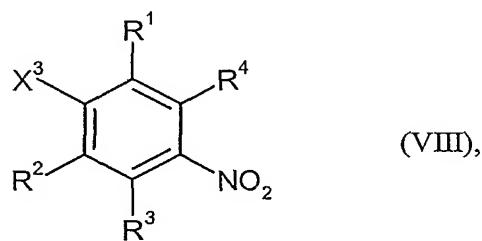
$X^2$       für Halogen, bevorzugt Fluor oder Chlor, oder Nitro steht,

umgesetzt

10     und im Fall der Umsetzung mit Verbindungen (VIIa) anschließend noch der Chlorsubstituent im Rest  $A'$  durch katalytische Hydrierung in einen Wasserstoffsubstituenten überführt

oder

[A2]    Verbindungen der Formel



15     worin

$R^1, R^2, R^3$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

$X^3$       für Halogen, bevorzugt Brom oder Iod, steht,

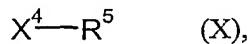
in einer ersten Stufe mit Verbindungen der Formel



20     worin

A die oben angegebene Bedeutung aufweist,

umgesetzt und anschließend in einer zweiten Stufe die Nitrogruppe nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden zur entsprechenden Aminogruppe reduziert und dann die so erhaltene Aminogruppe gegebenenfalls noch durch Umsetzung mit Verbindungen der  
5 Formel



worin

$R^5$  für ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl steht und

$X^4$  für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht,

10 nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden alkyliert.

Im Verfahrensschritt [A1] erfolgt die Umsetzung im Allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylsulfoxid in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder anderen Basen, wie z.B. Kalium-tert.-butylat, Kalium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Natriumhydrid,  
15 bei einer Temperatur von 60°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels bei Normaldruck.

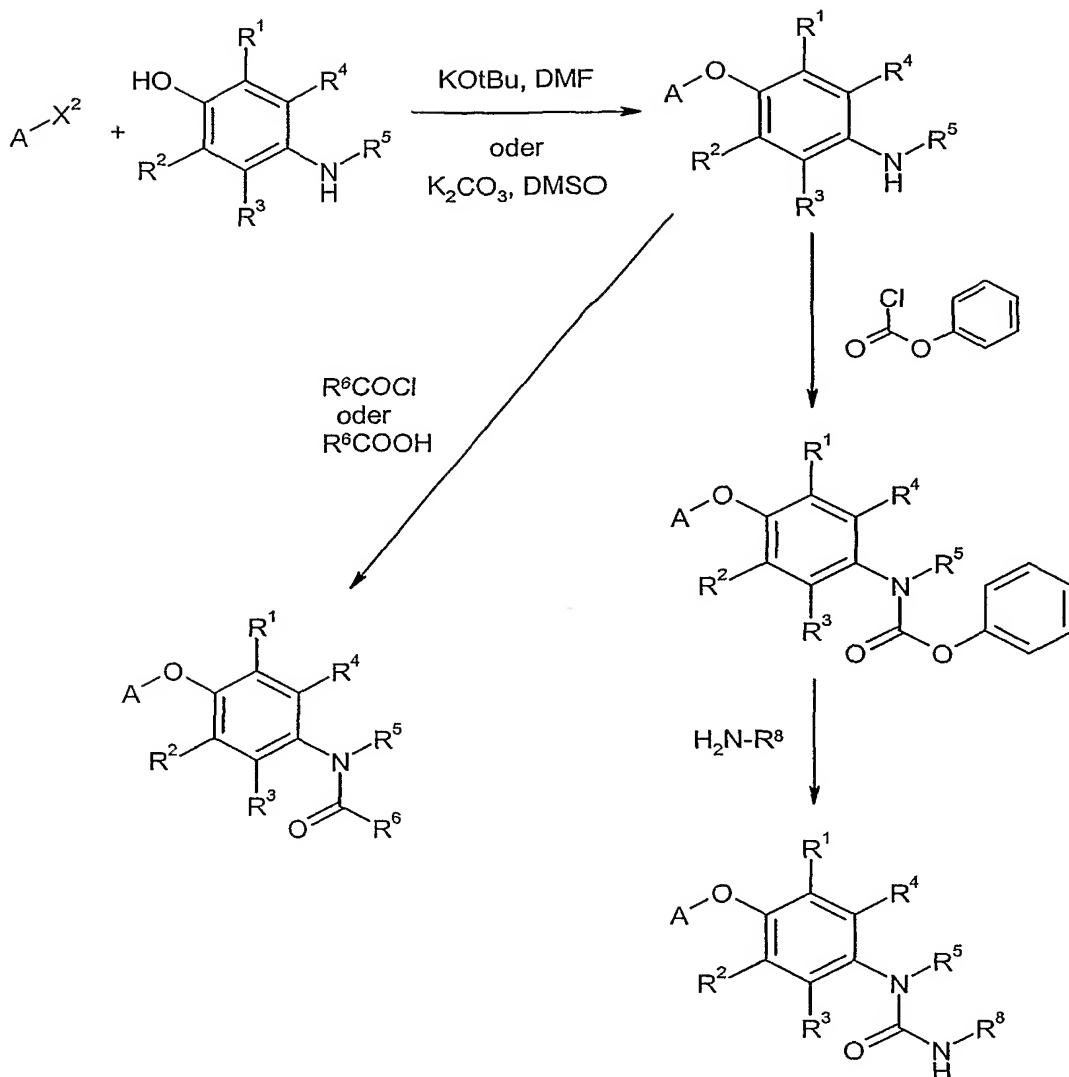
Im Verfahrensschritt [A2] erfolgt die Umsetzung im Allgemeinen unter Bedingungen der Buchwald-Reaktion, beispielsweise mit Kalium-tert-butylat, Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) [ $Pd_2(dbu)_3$ ] und Bis(diphenyl-phosphino)ferrocen in Toluol bei einer Temperatur von 100°C bei Normaldruck.

20 Darüber hinaus können Verbindungen der Formel (II) nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden weiter derivatisiert werden, wie beispielsweise im Experimentellen Teil bei den Beispielen 6A bis 9A und 15A angegeben.

Die Verbindungen der Formel (IV) lassen sich beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Chlorameisensäurephenylester nach Verfahren [A] herstellen.

25 Die Verbindungen der Formel (III), (IIIa), (V), (VI), (VII), (VIIa), (VIII), (IX) und (X) sind dem Fachmann an sich bekannt oder lassen sich nach üblichen literaturbekannten Verfahren herstellen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgendes Syntheseschema ver-deutlicht werden.



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

5 Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich durch ihre Wirkung als Rho-Kinase-Inhibitoren erklären.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, vorzugsweise von kardiovaskulären Erkrankungen.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, stabiler und

instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, peripheren Durchblutungsstörungen, Subarachnoidalblutungen, Verhinderung von Restenosen wie beispielsweise nach Thrombolysetherapien, percutanen transluminalen

5 Angioplastien (PTA), percutanen transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Arteriosklerose, Alzheimer, Niereninsuffizienz, Glaukom, asthmatischen Erkrankungen, COPD und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektiler Dysfunktion, weiblicher sexueller Dysfunktion, Osteoporose, Gastroparese und Inkontinenz.

10 Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krebserkrankungen, insbesondere von Tumoren eingesetzt werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst die Definition von Tumoren sowohl benigne, wie auch maligne Tumore und damit beispielsweise auch benigne Neoplasien, Dysplasien, Hyperplasien, wie auch Neoplasien mit Metastasenbildung. Weitere Beispiele für Tumore sind

15 Karzinome, Sarkome, Karzinosarkome, Tumore der blutbildenden Organe, Tumore des Nervengewebes z.B. des Gehirns oder Tumore von Hautzellen. Bei der Tumorbildung kommt es zur unkontrollierten oder unzureichend kontrollierten Zellteilung. Der Tumor kann örtlich begrenzt sein, er kann aber auch das umliegende Gewebe infiltrieren und sich dann durch das lymphatische System oder durch den Blutstrom an einem neuen Ort festsetzen. Somit gibt es primäre und  
20 sekundäre Tumore. Primäre Tumore sind ursprünglich in dem Organ entstanden, in dem sie gefunden werden. Sekundäre Tumore haben sich durch Metastasenbildung in einem anderen Organ festgesetzt und sich dann an ihrem neuen Ort ausgebreitet.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere der zuvor  
25 genannten Krankheitsbilder.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Krankheitsbilder.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Prophylaxe und/oder  
30 Behandlung von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer kardiovaskulär wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung der zuvor genannten Erkrankungen.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann  
5 sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual,  
lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch, als Stents oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann die erfindungsgemäße Verbindung in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell  
10 und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten, sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen kontrollieren), in der Mundhöhle schnell  
15 zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die  
20 parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulver-inhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu  
25 applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder, Stents oder Implantate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natrium-dodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopoly-

mere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfundungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren inerten nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, die erfundungsgemäße Verbindung in Gesamtmengen von etwa 0.01 bis etwa 700, vorzugsweise 0.01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält die erfundungsgemäße Verbindung vorzugsweise in Mengen von etwa 0.1 bis etwa 80, insbesondere 0.1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. BeispieleAbkürzungen:

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
HOAT	3H-[1,2,3]-Triazol[4,5-b]pyridin-3-ol
HOBr	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H <sub>2</sub> O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
min.	Minuten
MPLC	Mitteldruck-, Mittelleistungsflüssigchromatographie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
org.	organisch
proz.	prozentig
RF	Rückfluss
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor (bei DC)
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)

TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

**HPLC-, LCMS- und GCMS-Methoden:****Methode 1 (LC/MS)**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 2 (LC/MS)**

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208- 400 nm.

**Methode 3 (LC/MS)**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 $\mu$  Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 4 (LC/MS)**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0  $\mu$ m; Eluent A: Wasser + 500  $\mu$ l 50%ige Ameisensäure; Eluent B: Acetonitril + 500  $\mu$ l 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min 5.5 min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 5 (LC/MS)**

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Thermo HyPURITY Aquastar 3 $\mu$  50 mm x 2.1 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A  $\rightarrow$  0.2 min 100%A  $\rightarrow$  2.9 min 30%A  $\rightarrow$  3.1 min 10%A  $\rightarrow$  5.5 min 10%A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 6 (LC/MS)**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6mm; Eluent A: Wasser + 500  $\mu$ l 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500  $\mu$ l 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B  $\rightarrow$  3.0 min 95%B  $\rightarrow$  4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min  $\rightarrow$  3.0 min 3.0 ml/min  $\rightarrow$  4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 7 (HPLC)**

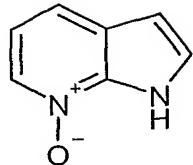
Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5  $\mu$ m; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub>/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Präparative HPLC**

Säule: YMC Gel ODS-AQ S-5 / 15  $\mu$ M, 250 mm x 30 mm, Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.00 min 30%B  $\rightarrow$  3.00 min 30%B  $\rightarrow$  34.0 min 95%B  $\rightarrow$  38.0 min 30%; Temp.: Raumtemperatur; Fluss: 50 ml/min; UV-Detektion.

AusgangsverbindungenBeispiel 1A

1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



5 540 g (2.35 mol) 3-Chlorperbenzoësäure werden in 6.11 l Dichlormethan gelöst und abgeschiedenes Wasser wird abgetrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und auf 0°C gekühlt. Dann gibt man eine Lösung aus 163 g (1.38 mol) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin in 1.00 l Dichlormethan zu und lässt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Nach 2 Stunden gibt man soviel Methanol zu, dass sich der gebildete Niederschlag wieder auflöst. Die Mischung  
 10 wird über Kieselgel filtriert (Eluens: Dichlormethan/Methanol 95:5) und die Produktfraktionen nach Einengen am Hochvakuum getrocknet.

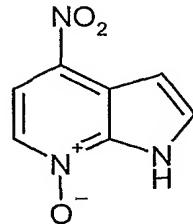
Ausbeute: 145 g (75% d. Th.)

HPLC (Methode 7):  $R_t = 2.02 \text{ min.}$ MS (ESI pos.):  $m/z = 135 (\text{M}+\text{H})^+$ ,  $152 (\text{M}+\text{NH}_4)^+$ ,  $269 (2\text{M}+\text{H})^+$ 

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz):  $\delta = 6.58$  (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 12.42–12.64 (br. s, 1H).

Beispiel 2A

4-Nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



20 Eine Durchführung größerer Ansätze als die fünffache Menge der beschriebenen Größe ist aufgrund der Ergebnisse der Differentialthermoanalyse nicht empfehlenswert.

Eine Lösung von 20.0 g (149 mmol) 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel 1A) in 160 ml

- 30 -

Trifluoressigsäure wird auf Raumtemperatur gekühlt. Anschließend tropft man langsam 69.3 ml 65%ige Salpetersäure zu und lässt 2 h bei Raumtemperatur röhren. Man gießt auf Eis und stellt mit 45%iger Natriumhydroxidlösung einen pH-Wert von 8-9 ein. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es werden die Rohprodukte aus 4 Ansätzen der beschriebenen Größe 5 und einem analog durchgeführten 13 g-Ansatz vereinigt und gemeinsam gereinigt. Die Rohprodukte werden in Wasser aufgeschlämmt und mit 2N Natriumhydroxidlösung auf pH 8-9 eingestellt. Nach 10 min Röhren wird der Niederschlag abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 29.7 g (24% d. Th.)

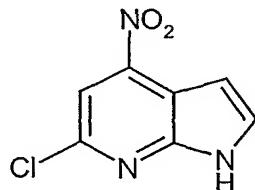
HPLC (Methode 7):  $R_t = 3.02$  min.

10 MS (ESI pos.):  $m/z = 180$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 197 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>, 359 ( $2M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz):  $\delta = 7.03$  (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 13.22–13.41 (br. s, 1H).

### Beispiel 3A

6-Chlor-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin



15

5.00 g (27.9 mmol) 4-Nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel 2A) und 11.8 ml (55.8 mmol) Hexamethyldisilazan werden in 290 ml THF unter Argonatmosphäre vorgelegt. 10.8 ml (140 mmol) Chlorameisensäuremethylester werden bei RT zugegeben. Die Lösung wird über Nacht unter RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über eine Kieselgelkartusche filtriert und mit 20 Dichlormethan/Methanol 10:1 nachgewaschen.

Ausbeute: 2.8 g (70% d. Th.)

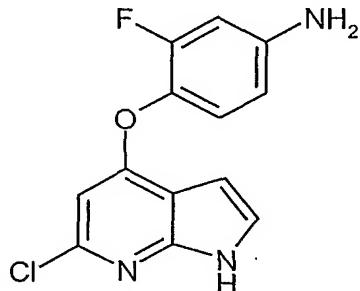
LC-MS (Methode 4):  $R_t = 2.74$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 198$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz):  $\delta = 7.00$  (mc, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (t, 1H), 12.79 (s, 1H).

**Beispiel 4A**

{4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorophenyl}amin



4-Amino-2-fluorophenol (0.77 g, 6.07 mmol) wird in DMF gelöst. Kalium-tert-butylat (0.68 g, 6.07 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nacheinander gepulvertes Kaliumcarbonat (0.35 g, 2.53 mmol) und 1.00 g (5.06 mmol) 6-Chlor-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel 3A) dazugegeben. Das Gemisch wird 12 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird es mit Essigsäureethylester (200 ml) verdünnt. Die Suspension wird über Celite® abgesaugt und mit Essigsäureethylester nachgewaschen.

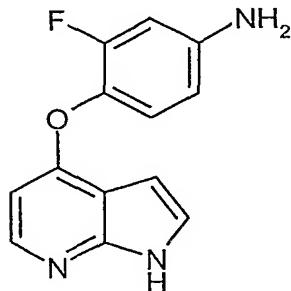
10 Die Lösung wird nacheinander mit wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: Dichlormethan : Aceton = 5 : 1).

Ausbeute: 0.95 g (67% d. Th.)

15 LC-MS (Methode 6):  $R_t = 1.99$  min.  
MS (ESIpos):  $m/z = 278$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 5A**

[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin



3.2 g (11.5 mmol) {4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorophenyl}amin (aus Beispiel 4A) werden in Ethanol bei 50°C gelöst. Dann lässt man die Lösung auf RT abkühlen und gibt 2.45 g (2.30 mmol) 10% Palladium auf Aktivkohle hinzu. Das Gemisch wird über Nacht unter 2 bar Wasserstoff-Druck hydriert. Das Palladium wird anschließend über Kieselgur abgesaugt, mit 5 Ethanol nachgewaschen und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 2.5 g (89% d.Th.)

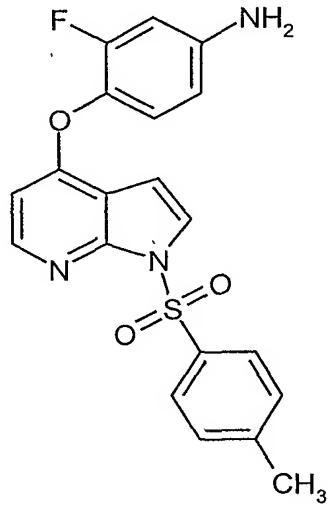
LC-MS (Methode 4):  $R_t = 2.43$  min.

MS (ESI pos.): m/z = 244 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz):  $\delta = 5.45$  (mc, 2H), 6.25 (mc, 2H), 6.40–6.55 (br. 2H), 7.05 (t, 10 1H), 7.33 (mc, 1H), 8.25 (d, 1H), 11.69 (s, 1H).

### Beispiel 6A

[3-Fluor-4-((1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)phenyl]amin



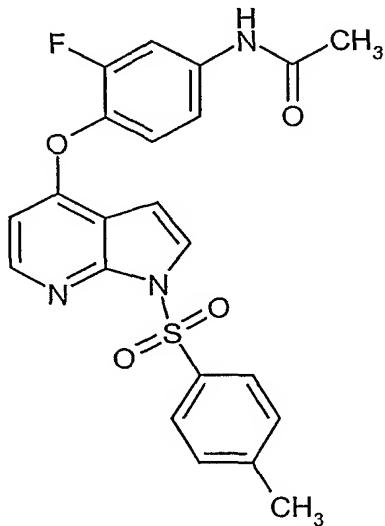
998 mg (4.10 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) 15 werden in 50 ml THF gelöst, mit 230 mg (5.74 mmol) Natriumhydrid (in THF) versetzt und anschließend eine Stunde bei RT gerührt. Dann werden 860 mg (4.51 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid dazugegeben und die Reaktionslösung für eine Stunde bei 60°C weitergerührt. Die Suspension wird über Celite® filtriert und mit THF und etwas Dichlormethan/Methanol 10:1 nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird als Rohprodukt 20 weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.65 g (86% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.39$  min.

Beispiel 7A

N-[3-Fluor-4-(1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl]acetamid



3.02 g (7.60 mmol) [3-Fluor-4-(1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl]amin (aus Beispiel 6A) werden in 30 ml Acetanhydrid gelöst und eine Stunde bei 50°C gerührt. Dann werden flüchtige Bestandteile im Vakuum entfernt und überschüssiges Reagens mehrmals mit Toluol azeotrop entfernt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule aufgereinigt (Eluens: Cyclohexan : Essigsäureethylester 1:1).

Ausbeute: 2.04 g (58% d. Th.)

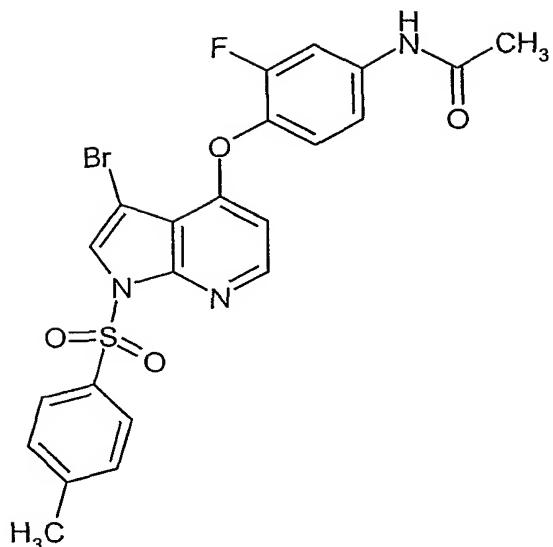
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.50$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 440$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 2.07$  (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 6.55 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 7.34 (mc, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).

Beispiel 8A

N-[4-(3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl]acetamid



490 mg (1.11 mmol) N-[3-Fluor-4-(1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl]acetamid (aus Beispiel 7A) werden in 35 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu gibt man 114 µl (2.23 mmol) Brom. Nach einer Stunde gibt man Eis hinzu sowie 5 10%ige Natriumthiosulfatlösung. Nach Extraktion mit Dichlormethan wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man reinigt durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan : Aceton : 10:1).

Ausbeute: 360 mg (62% d. Th.)

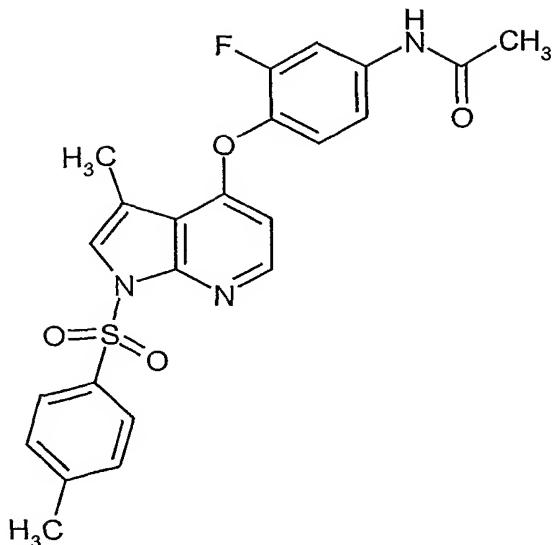
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.50$  min.

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 2.07$  (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 6.50 (m, 1H), 7.34 (mc, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 10.23 (s, 1H).

### Beispiel 9A

N-[3-Fluor-4-(3-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl]acetamid

- 35 -



200 mg (0.39 mmol) N-[4-(3-Brom-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy)-3-fluorophenyl]acetamid (aus Beispiel 8A) und 97 mg (1.16 mmol) Natriumhydrogen-carbonat werden in einer Mischung aus Dimethoxyethan (10 ml) und Wasser (3 ml) suspendiert,  
5 und es wird entgast. Man gibt 15.7 mg (0.02 mmol) [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid-Methyldichlorid-Komplex und 107 µl (0.77 mmol) Trimethylboroxin zu und erhitzt zwei Stunden auf 85°C. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 2 ml Dichlormethan/Methanol 10:1 über eine Kieselgel-Extrelutkartusche filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch präparative HPLC gereinigt.

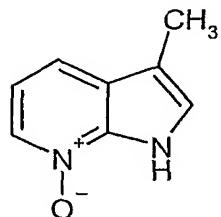
10 Ausbeute: 83 mg (47% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.43 \text{ min.}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz):  $\delta = 2.08$  (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.39 (m, 3H), 6.40 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 10.22 (s, 1H).

#### Beispiel 10A

15 3-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



Analog zu Beispiel 1A wird die Titelverbindung durch Oxidation von 11.0 g (54.1 mmol) 3-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (Hands, D.; Bishop, B.; Cameron, M.; Edwards, T.S.; Cottrell, I.F.; Wright, S.H.B.; *Synthesis* 1996 (7), 877-882) mit 24.2 g (108.2 mmol) 3-Chlorperbenzoësäure gewonnen.

5 Ausbeute: 5.4 g (67% d. Th.)

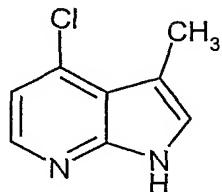
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.19$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 149$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 2.25$  (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 12.06 (s, 1H).

#### 10 Beispiel 11A

4-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin



1.00 g (6.75 mmol) 3-Methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel 10A) werden in 5 ml Phosphorylchlorid suspendiert. Dann werden 2 ml Chloroform dazugegeben, und das Gemisch 15 wird über Nacht auf Rückflusstemperatur erhitzt. Man lässt auf RT abkühlen und gießt auf Essigsäureethylester/Eiswasser. Anschließend gibt man festes Natriumcarbonat dazu. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester gewaschen. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: Cyclohexan : Methanol = 4 : 1).

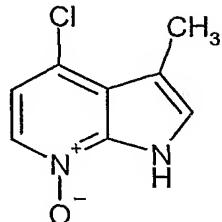
20 Ausbeute: 200 mg (18% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.05$  min.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz):  $\delta = 2.41$  (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 12.44 (s, 1H).

Beispiel 12A

4-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid



Analog zu Beispiel 1A wird die Titelverbindung durch Oxidation von 898 mg (5.39 mmol) 4-  
5 Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel 11A) mit 2.42 g (10.78 mmol) 3-Chlor-  
perbenzoësäure gewonnen.

Ausbeute: 688 mg (70% d. Th.)

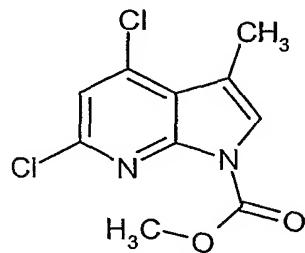
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.75$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 183$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz):  $\delta = 2.41$  (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 12.44  
(s, 1H).

Beispiel 13A

Methyl-4,6-dichlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat



15 Analog zu Beispiel 3A wird die Titelverbindung aus 688 mg (3.77 mmol) 4-Chlor-3-methyl-1H-  
pyrrolo[2,3-b]pyridin-7-oxid (aus Beispiel 12A) und 1.78 g (18.84 mmol) Chlorameisensäure-  
methylester und 0.61 g (3.77 mmol) Hexamethyldisilazan gewonnen.

Ausbeute: 215 mg (22% d. Th.)

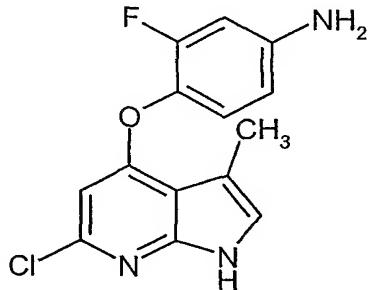
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.44$  min.

20 MS (ESI pos.):  $m/z = 259$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): δ = 2.40 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (d, 1H).

#### Beispiel 14A

{4-[(6-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorophenyl}amin



5    300 mg (1.16 mmol) Methyl-4,6-dichlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-carboxylat (aus Beispiel 13A) und 320 mg (2.32 mmol) pulverisiertes Kaliumcarbonat werden in 9 ml DMSO suspendiert. Die Mischung wird entgast und 442 mg (3.48 mmol) 4-Amino-2-fluorphenol werden zugesetzt. Man erhitzt 4 Stunden auf 120°C. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wird über Celite® abgesaugt und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wird dreimal mit  
10 gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung geschüttelt. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: Dichlormethan : Methanol = 50 : 1).

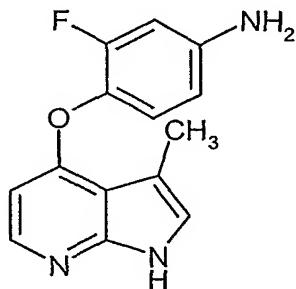
Ausbeute: 142 mg (42% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 2.32 min.

15    MS (ESI pos.): m/z = 292 (M+H)<sup>+</sup>

#### Beispiel 15A

{3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}amin



Analog zu Beispiel 5A wird die Titelverbindung durch katalytische Hydrierung von 142 mg (0.49 mmol) {4-[(6-Chlor-3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3-fluorphenyl}amin (aus Beispiel 14A) gewonnen.

Ausbeute: 125 mg (100% d.Th.)

5 Alternative Herstellungsmethode:

267 mg (0.59 mmol) N-[3-Fluor-4-({3-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-4-yl}oxy)phenyl]acetamid (aus Beispiel 9A) werden in 10 ml Ethanol gelöst. Man gibt 5 ml 20%ige Natronlauge hinzu und erhitzt das Reaktionsgemisch über Nacht auf 90°C. Das Lösungsmittel wird weitgehend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester 10 aufgenommen und mit Natriumcarbonatlösung geschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

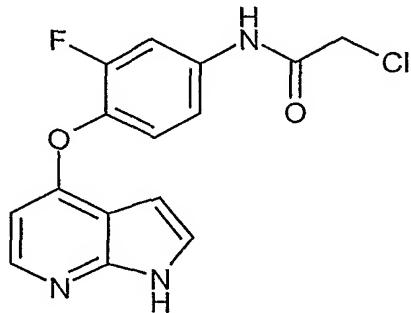
Ausbeute: 170 mg (97% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.52 \text{ min.}$

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 2.41$  (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.40-6.56 (m, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 11.26 (s, 1H).

**Beispiel 16A**

2-Chlor-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid



20 Zu einer Lösung von 1.35 g (4.82 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) und 1.48 ml (10.6 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan tropft man bei 0°C 0.42 ml (5.30 mmol) Chloracetylchlorid langsam zu. Man lässt 2 Stunden bei 0°C rühren. Man wäscht dann die Reaktionslösung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man reinigt mittels einer Kiesel-

- 40 -

gelfiltration (Eluens: Essigsäureethylester) und erhält einen Feststoff, der ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wird.

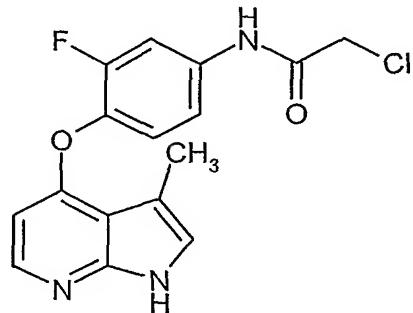
Ausbeute: 1.41 g (91% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.56$  min.

5 MS (ESI pos.):  $m/z = 320, 322$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 17A

2-Chlor-N-{3-fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}acetamid



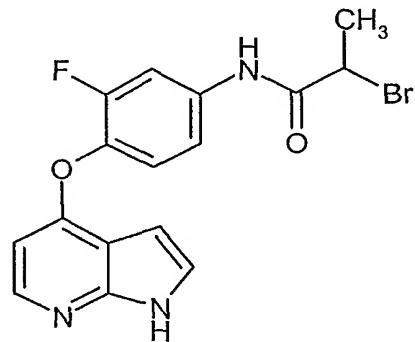
Analog Beispiel 16A wird die Titelverbindung aus 40 mg (0.16 mmol) {3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}amin (aus Beispiel 15A) und 13.6  $\mu$ l (0.17 mmol) 2-Chloracetylchlorid synthetisiert.

Ausbeute: 42 mg (52% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.87$  min.

### Beispiel 18A

15 2-Brom-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-phenyl]propanamid



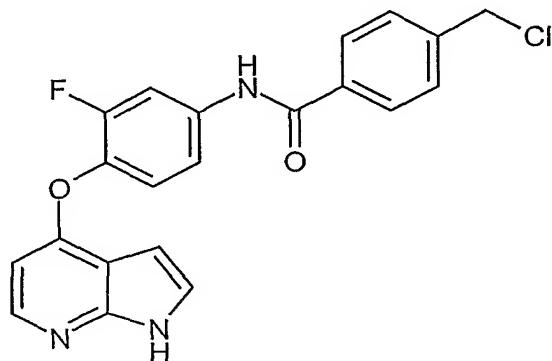
Analog Beispiel 16A wird die Titelverbindung aus 100 mg (0.41 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) und 95 µl (0.90 mmol) 2-Brompropanoylbromid synthetisiert.

Ausbeute: 173 mg (77% d. Th.)

5 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.78$  min.  
MS (ESI pos.):  $m/z = 378, 380$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 19A

4-(Chlormethyl)-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]benzamid



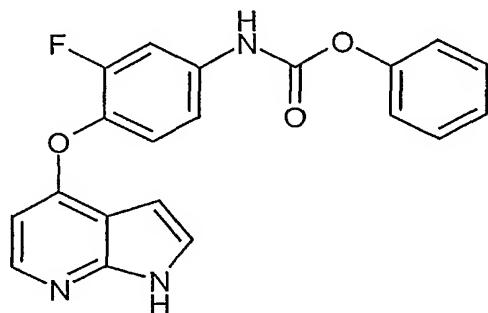
10 Analog Beispiel 16A wird die Titelverbindung aus 100 mg (0.41 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) und 135 mg (0.71 mmol) 4-Chlor-methylbenzoylchlorid synthetisiert.

Ausbeute: 142 mg (65% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.11$  min.  
15 MS (ESI pos.):  $m/z = 396, 398$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### Beispiel 20A

Phenyl-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]carbamat

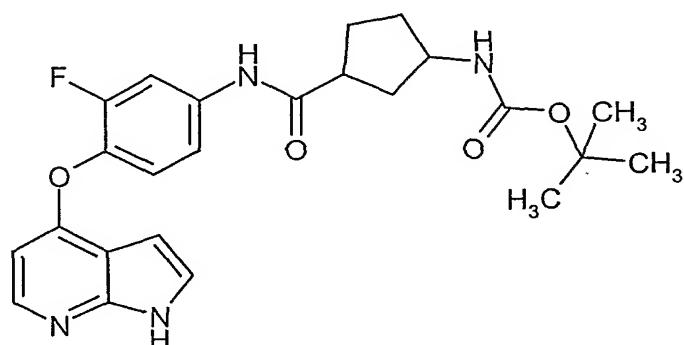


Zu einer Lösung von 80 mg (0.33 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-amin (aus Beispiel 5A) in 3.2 ml Essigsäureethylester werden 1.6 ml einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat in Wasser zugegeben. Zu dieser Suspension werden bei kräftigem Rühren 41 µl (0.33 mmol) Chlorameisensäurephenylester zugetropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit 10 ml Essigsäureethylester, trennt die Phasen und wäscht die organische Phase mit 5 ml Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt mittels einer Kiesegelfiltration (Eluens: Essigsäureethylester). Man erhält einen Feststoff.

Ausbeute: 102 mg (75% d. Th.)  
 10 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.08 \text{ min.}$   
 MS (ESI pos.):  $m/z = 364 (\text{M}+\text{H})^+$

### Beispiel 21A

tert-Butyl-[3-({[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]carbamat



15

Zu einer Lösung aus 122 mg (0.53 mmol) 3-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]cyclopentancarbonsäure und 104 µl (0.94 mmol) N-Methylmorpholin in 5 ml THF tropft man bei  $-15^\circ\text{C}$  69 µl (0.53 mmol) Isobutylchlorformiat zu. Man lässt 15 Minuten bei  $-15^\circ\text{C}$  röhren. Eine Lösung aus 100 mg (0.41 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) in 5 ml  
 20 THF wird zu der Reaktion bei  $-15^\circ\text{C}$  hinzugefügt. Es wird 2 Stunden bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Man bricht die Reaktion durch Zugabe von 5 ml Wasser ab, und extrahiert die Suspension mit Essigsäureethylester (dreimal je 10 ml). Man wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in 3 ml Methanol gelöst, 22 mg (0.41 mmol) Natriummethanolat  
 25 werden zugegeben, und die Lösung wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man reinigt die Lösung durch préparative HPLC.

Ausbeute: 149 mg (79% d. Th.)

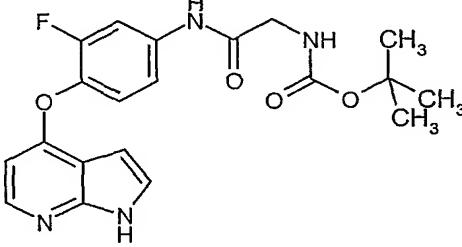
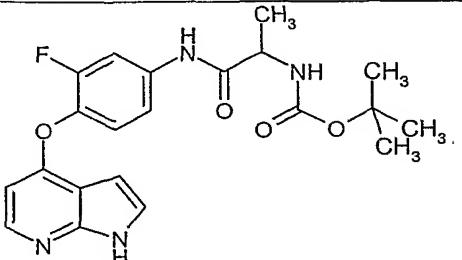
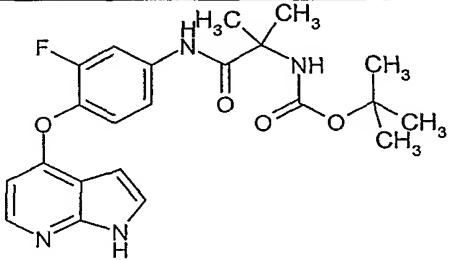
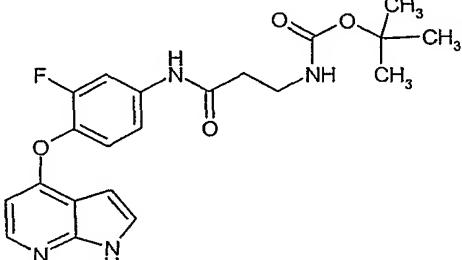
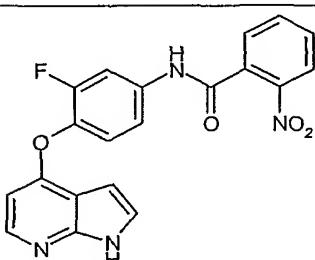
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.07$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 455$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 1.38$  (s, 9H), 1.52 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.87 (brd, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 10.19 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).

Analog zu Beispiel 21A werden hergestellt:

Bsp.-Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, <sup>1</sup> H-NMR
22A	<p>The structure shows a 1H-indole-2-yl group substituted with a 4-(4-fluorophenoxy) group at position 1. It is linked via an amine group (-NH-) to a 2-methylpropyl group, which is further linked via a carbonyl group (-C=O) to a 2-(2-methylpropoxy)acetamide group.</p>	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.24$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 457$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
23A	<p>The structure shows a 1H-indole-2-yl group substituted with a 4-(4-fluorophenoxy) group at position 1. It is linked via an amine group (-NH-) to a 2-methylpropyl group, which is further linked via a carbonyl group (-C=O) to a 2-methylpropionamide group.</p>	LC-MS (Methode 3): $R_t = 2.26$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 455$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
24A	<p>The structure shows a 1H-indole-2-yl group substituted with a 4-(4-fluorophenoxy) group at position 1. It is linked via an amine group (-NH-) to a 2-methylpropyl group, which is further linked via a carbonyl group (-C=O) to a cyclohexane ring substituted with a carboxamide group.</p>	LC-MS (Methode 1): $R_t = 2.06$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 455$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>

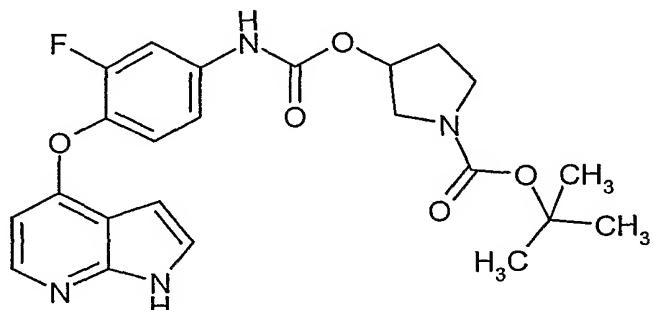
Bsp.-Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, <sup>1</sup> H-NMR
25A		HPLC (Methode 7): R <sub>t</sub> = 4.02 min. MS (ESI pos.): m/z = 401 (M+H) <sup>+</sup>
26A		LC-MS (Methode 1): R <sub>t</sub> = 1.81 min. MS (ESI pos.): m/z = 415 (M+H) <sup>+</sup>
27A		LC-MS (Methode 1): R <sub>t</sub> = 1.88 min. MS (ESI pos.): m/z = 429 (M+H) <sup>+</sup>
28A		LC-MS (Methode 3): R <sub>t</sub> = 1.83 min. MS (ESI pos.): m/z = 415 (M+H) <sup>+</sup>
29A		LC-MS (Methode 1): R <sub>t</sub> = 1.79 min. MS (ESI pos.): m/z = 393 (M+H) <sup>+</sup>

- 45 -

Bsp.-Nr.	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, <sup>1</sup> H-NMR
30A		LC-MS (Methode 1): R <sub>t</sub> = 2.31 min. MS (ESI pos.): m/z = 547 (M+H) <sup>+</sup>
31A		LC-MS (Methode 1): R <sub>t</sub> = 2.26 min. MS (ESI pos.): m/z = 487 (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 32A**

tert-Butyl-3-[(3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl)amino]carbonyloxy]pyrrolidin-1-carboxylat



5

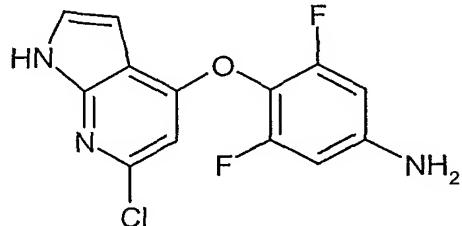
Analog Beispiel 41 wird die Titelverbindung aus 130 mg (0.159 mmol) Phenyl-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]carbamat (aus Beispiel 20A) und 35.7 mg (0.190 mmol) tert-Butyl-3-hydroxypyrrrolidin-1-carboxylat synthetisiert.

Ausbeute: 36 mg (46% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 2.16 min.  
MS (ESI pos.): m/z = 456 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 33A**

4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluoranilin



664 mg (3.36 mmol) 6-Chlor-4-nitro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin (aus Beispiel 3A), 1.39 g (10.1 mmol) pulverisiertes Kaliumcarbonat und 877 mg (5.04 mmol) Natriumdithionit werden in 10 ml DMSO suspendiert. Die Mischung wird entgast, und 915 mg (5.04 mmol) 4-Amino-2,6-difluorphenol-Hydrochlorid werden zugesetzt. Man erhitzt 4 Stunden auf 120°C. Nach Zugabe von Essigsäureethylester wird über Celite abgesaugt und mit Essigsäureethylester nachgewaschen. Das Filtrat wird dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung geschüttelt. Man trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Eluens: Dichlormethan/Methanol = 50 : 1).

Ausbeute: 356 mg (36% d. Th.)

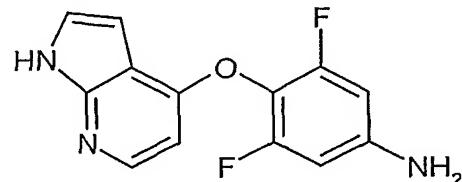
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.05 \text{ min.}$

MS (ESI pos.):  $m/z = 296 (\text{M}+\text{H})^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta = 5.84$  (s, 2H), 6.28 (mc, 1H), 6.38–6.41 (m, 3H), 7.42 (mc, 1H), 12.02 (s, 1H).

**Beispiel 34A**

3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin



20

Analog der Synthese von 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin (Beispiel 5A) wird die Titelverbindung durch katalytische Hydrierung aus 408 mg (1.38 mmol) 4-[(6-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluoranilin (aus Beispiel 33A) gewonnen.

Ausbeute: 360 mg (100% d. Th.)

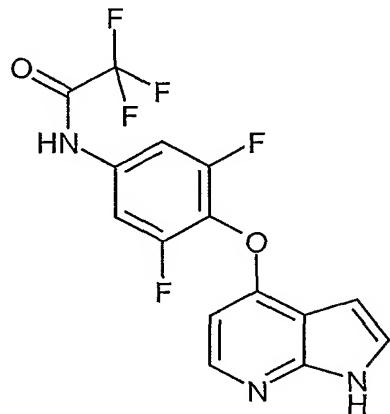
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.46$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 262$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 5.77$  (br. s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.34–6.40 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 11.76 (br. s, 1H).

### Beispiel 35A

2,2,2-Trifluor-N-[3,5-difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid



Zu einer Lösung von 200 mg (0.76 mmol) 3,5-Difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin und 0.21 ml (1.53 mmol) Triethylamin in wasserfreiem Dichlormethan (20 ml) werden bei 0°C 0.16 ml (1.14 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzugeropft. Man lässt 20 min bei 0°C rühren und beendet die Reaktion durch Zutropfen einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung (10 ml). Man lässt die Suspension auf RT erwärmen und trennt die Phasen. Die wässrige Phase extrahiert man mit tert.-Butylmethylether (10 ml). Die kombinierten organischen Phasen wäscht man mit einer gesättigten Natriumchloridlösung. Die organische Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengegt. Man erhält einen Feststoff, der nicht weiter gereinigt wird.

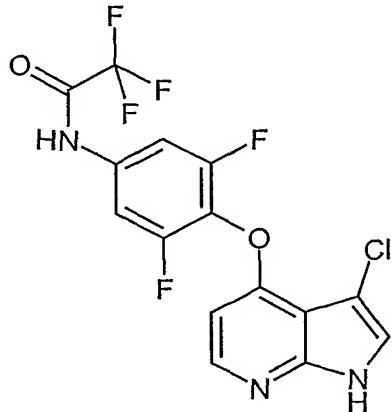
Ausbeute: 270 mg (98% d. Th.)

HPLC (Methode 3):  $R_t = 2.21$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 358$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

**Beispiel 36A**

N-{4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorophenyl}-2,2,2-trifluoracetamid



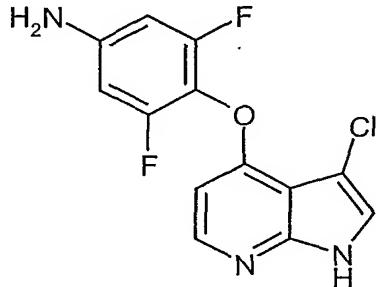
Zu einer Lösung von 250 mg (0.70 mmol) 2,2,2-Trifluor-N-[3,5-difluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid (aus Beispiel 35A) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml) werden 204 mg (1.54 mmol) N-Chlorsuccinimid und 50 µl 1M wässrige Salzsäure zugegeben. Man lässt die Lösung bei RT über Nacht röhren. Die Titelverbindung fällt aus dem Reaktionsgemisch aus. Durch Absaugen und Trocknen erhält man einen Feststoff.

Ausbeute: 90 mg (33% d. Th.)

HPLC (Methode 3):  $R_t = 2.45$  min.  
MS (ESI pos.):  $m/z = 392, 394$  ( $M+H^+$ ).

**Beispiel 37A**

4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluoranilin



Zu einer Lösung von 90 mg (0.23 mmol) N-{4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorophenyl}-2,2,2-trifluoracetamid (aus Beispiel 36A) in Ethanol (5 ml) werden 3 ml einer 1N Natriumhydroxid-lösung zugegeben. Man lässt die Reaktion über Nacht röhren. Die Lösung extrahiert man mit tert.-Butylmethylether (zweimal 10 ml). Die kombinierten organischen Phasen

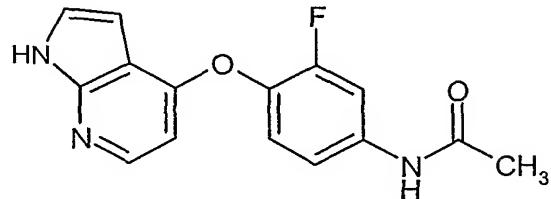
wäscht man mit einer gesättigten Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält einen Feststoff, der nicht weiter gereinigt wird.

Ausbeute: 65 mg (96% d. Th.)

5 HPLC (Methode 2):  $R_t = 2.13$  min.  
 MS (ESI pos.):  $m/z = 296, 298$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Beispiel 38A

N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid



10 5.00 g (17.9 mmol) 3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)anilin (aus Beispiel 5A) werden in 100 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0°C gekühlt. Man tropft 9.97 ml (71.5 mmol) Triethylamin und 3.81 ml (53.6 mmol) Acetylchlorid hinzu und lässt noch 2 Stunden bei 0°C röhren. Man gibt gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung hinzu und lässt 10 min bei RT röhren. Dann wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Unlösliche Bestandteile werden mit etwas  
 15 Aceton angelöst, man verdünnt mit Dichlormethan und wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 100 ml Methanol aufgenommen. Man gibt 3.31 ml (17.9 mmol) 5.4 M Natriummethanolatlösung hinzu und lässt 30 min bei RT röhren. Man engt ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol  
 20 100:1 bis 100:5).

Ausbeute: 3.92 g (77% d. Th.)

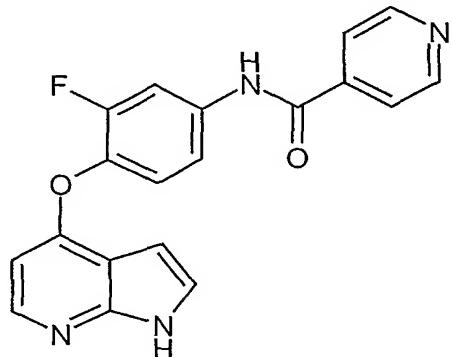
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.56$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 286$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 2.08$  (s, 3H), 6.22 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.28–7.38 (m, 3H),  
 25 7.80 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 10.21 (br. s, 1H), 11.72 (br. s, 1H).

**Ausführungsbeispiele****Beispiel 1**

N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]isonicotinamid



5    100 mg (0.41 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) und 230 µl (1.64 mmol) Triethylamin werden in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf 0°C, setzt 175 mg (1.23 mmol) Isonicotinsäurechlorid hinzu und lässt 24 h bei Raumtemperatur röhren. Dann gibt man Wasser zu und verdünnt mit Dichlormethan, extrahiert und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in  
10    2.5 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 0.09 ml (0.50 mmol) 5.4-molarer Natrium-methanolatlösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Man reinigt durch präparative HPLC und erhält einen Feststoff.

Ausbeute: 70 mg (49% d. Th.)

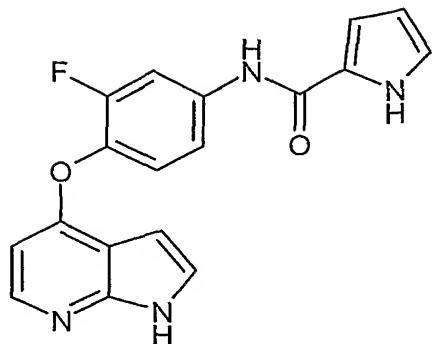
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.52 \text{ min.}$

15    MS (ESI pos.):  $m/z = 349 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta = 6.24$  (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.97 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.81 (d, 2H), 10.75 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).

**Beispiel 2**

N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-1H-pyrrol-2-carboxamid



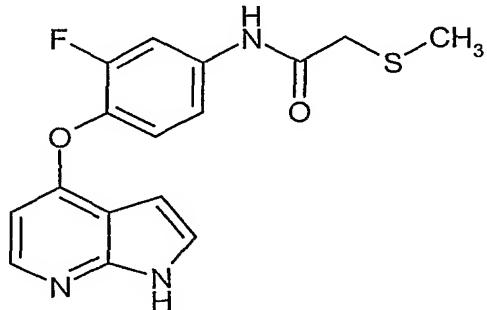
100 mg (0.41 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A), 72 µl (0.411 mmol) Diisopropylethylamin und 137 mg (1.23 mmol) Pyrrol-2-carbonsäure werden in 5 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf 0°C, setzt 219 mg (1.23 mmol) *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) hinzu und lässt 24 h bei Raumtemperatur röhren. Dann gibt man Wasser zu und verdünnt mit Dichlormethan, extrahiert und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch präparative HPLC gereinigt. Man erhält einen Feststoff.

Ausbeute: 46 mg (33% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.69$  min.  
MS (ESI pos.): m/z = 337 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 3

N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-2-(methylthio)acetamid



15 100 mg (0.36 mmol) des Hydrochlorids von [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) werden in einer Mischung aus 5.0 ml Dichlormethan und 0.50 ml Pyridin gelöst. Man setzt 89 mg (0.72 mmol) Methylthioessigsäurechlorid hinzu und lässt 20 h bei RT röhren. Man setzt Wasser zu und verdünnt mit Dichlormethan, extrahiert und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand

wird in 2.5 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 0.09 ml (0.50 mmol) 5.4-molarer Natriummethanolatlösung 1 h bei RT gerührt. Man reinigt dann durch préparative HPLC.

Ausbeute: 72 mg (61% d. Th.)

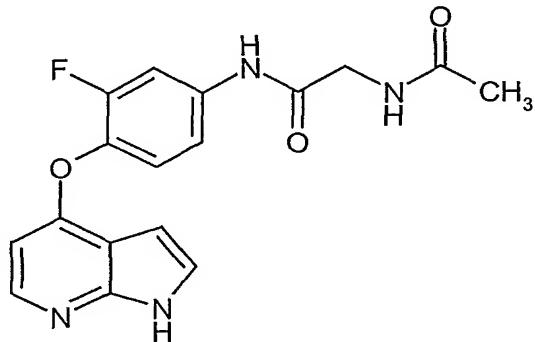
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.63$  min.

5 MS (ESI pos.):  $m/z = 332$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 2.18$  (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.30–7.41 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 10.36 (br. s, 1H), 11.73 (br. s, 1H).

#### Beispiel 4

N<sup>2</sup>-Acetyl-N<sup>1</sup>-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]glycinamid



10

100 mg (0.41 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) werden in einer Mischung aus 5.0 ml Dichlormethan und 0.50 ml Pyridin gelöst. Man setzt 111 mg (0.82 mmol) Acetamidoessigsäurechlorid hinzu und lässt 20 h bei RT röhren. Man setzt Wasser zu und verdünnt mit Dichlormethan, extrahiert und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in 2.5 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 0.09 ml (0.50 mmol) 5.4-molarer Natriummethanolatlösung 1 h bei RT gerührt. Man reinigt dann durch préparative HPLC und erhält einen Feststoff.

Ausbeute: 66 mg (47% d. Th.)

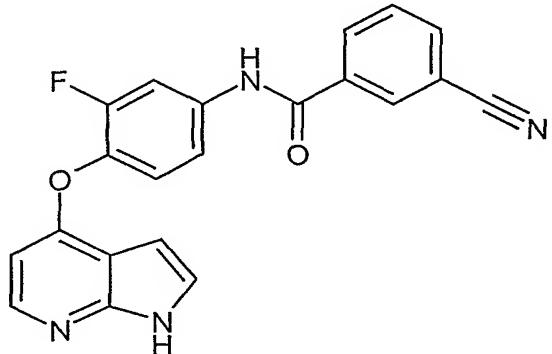
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.17$  min.

20 MS (ESI pos.):  $m/z = 343$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz):  $\delta = 1.90$  (s, 3H), 3.89 (d, 2H), 6.21 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 7.31–7.42 (m, 3H), 8.06 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 10.29 (br. s, 1H), 11.76 (br. s, 1H).

**Beispiel 5**

3-Cyano-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]benzamid



Analog Beispiel 4 werden 93 mg (0.38 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-  
5 phenyl]amin (aus Beispiel 5A) mit 127 mg (0.76 mmol) 3-Cyanobenzoylchlorid umgesetzt.

Ausbeute: 93 mg (64% d. Th.)

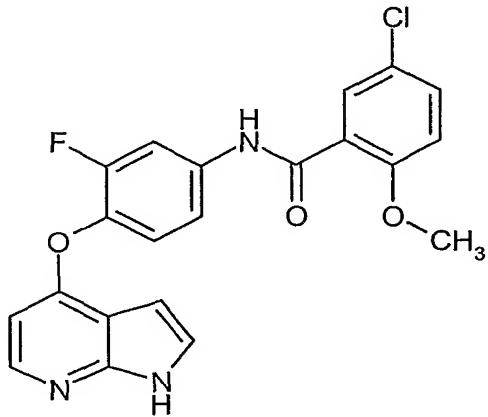
LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.93$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 373$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz):  $\delta = 6.26$  (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.38–7.48 (m, 2H), 7.60–7.68 (m,  
10 1H), 7.79 (t, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.07–8.13 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 11.79  
(s, 1H).

**Beispiel 6**

5-Chlor-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-2-methoxybenzamid



- 54 -

Analog Beispiel 4 werden 100 mg (0.36 mmol) des Hydrochlorids von [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) mit 147 mg (0.72 mmol) 5-Chlor-2-methoxybenzoesäurechlorid umgesetzt.

Ausbeute: 74 mg (50% d. Th.)

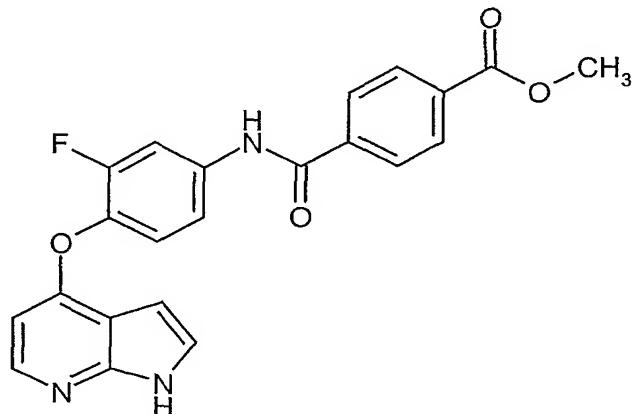
5 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.41$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 412$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 3.90$  (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.35–7.42 (m, 2H), 7.52–7.59 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 10.46 (s, 1H), 11.75 (s, 1H).

10 **Beispiel 7**

4-({[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}carbonyl)benzoesäuremethylester



Analog Beispiel 4 werden 100 mg (0.41 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) mit 163 mg (0.82 mmol) Terephthalsäuremonomethylesterchlorid 15 umgesetzt.

Ausbeute: 7 mg (4% d. Th.)

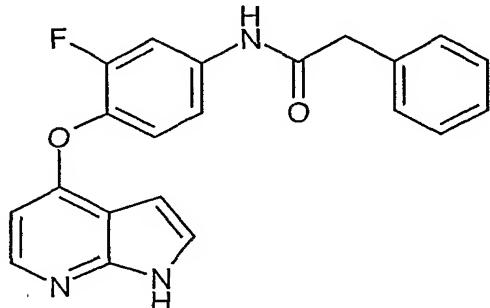
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.22$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 406$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 3.91$  (s, 3H), 6.25 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.64–7.67 (m, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.08–8.14 (m, 5H), 10.72 (br. s, 1H), 11.78 (br. s, 1H).

**Beispiel 8**

N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-2-phenylacetamid



Analog Beispiel 4 werden 100 mg (0.41 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-  
5 phenyl]amin (aus Beispiel 5A) mit 127 mg (0.82 mmol) Phenylessigsäurechlorid umgesetzt.

Ausbeute: 89 mg (59% d. Th.)

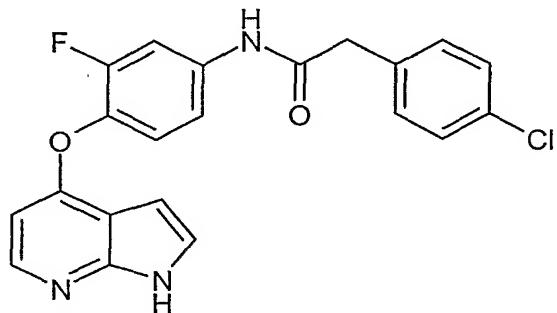
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.90$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 362$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz):  $\delta = 3.67$  (s, 2H), 6.22 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.25–7.40 (m, 8H),  
10 7.84 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 10.48 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).

**Beispiel 9**

2-(4-Chlorphenyl)-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid



Analog Beispiel 4 werden 100 mg (0.41 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-  
15 phenyl]amin (aus Beispiel 5A) mit 155 mg (0.82 mmol) 4-Chlorphenylessigsäurechlorid umge-  
setzt.

Ausbeute: 60 mg (35% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.10$  min.

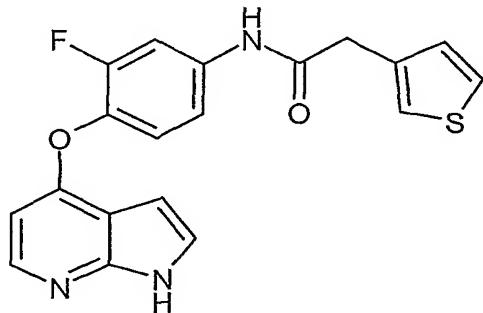
- 56 -

MS (ESI pos.): m/z = 396 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz):  $\delta$  = 3.69 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.29–7.44 (m, 7H), 7.77–7.85 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 10.50 (br. s, 1H), 11.76.

### Beispiel 10

5 N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-2-(3-thienyl)acetamid



Analog Beispiel 4 werden 100 mg (0.36 mmol) des Hydrochlorids von [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) mit 115 mg (0.72 mmol) Thiophen-3-essigsäurechlorid umgesetzt.

10 Ausbeute: 76 mg (58% d. Th.)

LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.90 min.

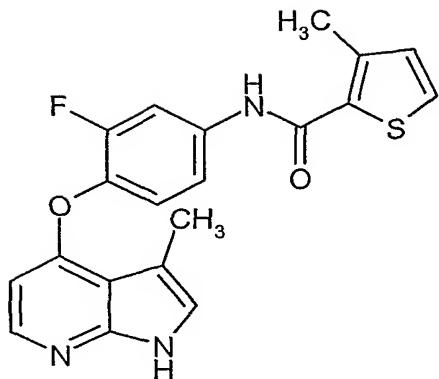
MS (ESI pos.): m/z = 368 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 3.69 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.30–7.41 (m, 4H), 7.50 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 10.42 (br. s, 1H), 11.73 (br. s, 1H).

15 Beispiel 11

N-{3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}-3-methylthiophen-2-carboxamid

- 57 -



Analog Beispiel 16A wird die Titelverbindung aus 50 mg (0.18 mmol) {3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}amin (aus Beispiel 15A) und 37.3 mg (0.23 mmol) 3-Methylthiophen-2-carbonsäurechlorid synthetisiert.

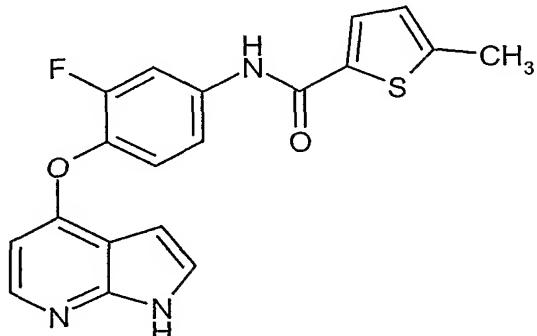
5 Ausbeute: 21 mg (32% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.02$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 368$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 12

N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-5-methylthiophen-2-carboxamid



10

Analog Beispiel 4 werden 100 mg (0.41 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) mit 132 mg (0.82 mmol) 5-Methylthiophen-2-carbonsäurechlorid umgesetzt.

Ausbeute: 115 mg (76% d. Th.)

15 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 2.05$  min.

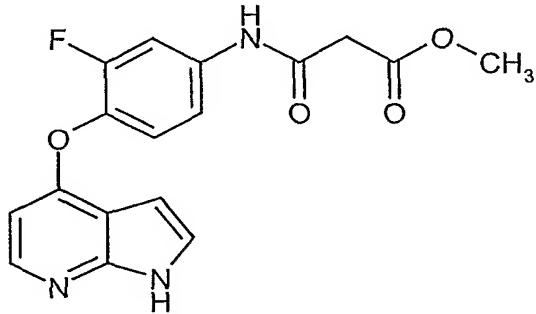
MS (ESI pos.):  $m/z = 368$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- 58 -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): δ = 3.40 (m, 3H), 6.25 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.34–7.43 (m, 2H), 7.54–7.62 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 10.38 (br. s, 1H), 11.77 (br. s, 1H).

### Beispiel 13

5 3-{[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}-3-oxopropansäuremethylester



Analog Beispiel 4 werden 100 mg (0.36 mmol) des Hydrochlorids von [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) mit 98 mg (0.72 mmol) Methylmalonylchlorid umgesetzt.

10 Ausbeute: 10 mg (8% d. Th.)

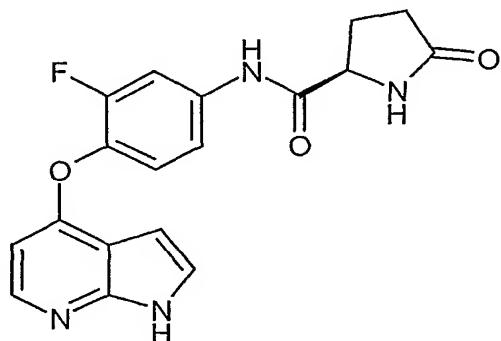
LC-MS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.51 min.

MS (ESI pos.): m/z = 344 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ = 6.29 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.36–7.43 (m, 3H), 7.77–7.83 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 10.59 (s, 1H), 11.91 (s, 1H).

### Beispiel 14

N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-5-oxo-D-prolinamid



In 2.0 ml THF werden 102 mg (0.79 mmol) D-Pyroglutaminsäure bei 0°C vorgelegt. Man gibt 105 mg (0.79 mmol) 1-Chlor-N,N-2-trimethylpropenylamin hinzu und lässt 2 h bei dieser Temperatur röhren. Dann wird eine Lösung von 100 mg (0.36 mmol) des Hydrochlorids von [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) in einer Mischung aus 3 ml 5 THF, 1 ml DMF und 0.16 ml 4-Methylmorpholin zugetropft. Man lässt 15 h bei RT röhren, verdünnt dann mit Essigsäureethylester und extrahiert mit Wasser. Die organische Phase wird eingengegt und der Rückstand in Methanol gelöst, mit Natriummethylatlösung versetzt und 1 h bei RT gerührt. Man reinigt mittels präparativer HPLC.

Ausbeute: 10 mg (8% d. Th.)

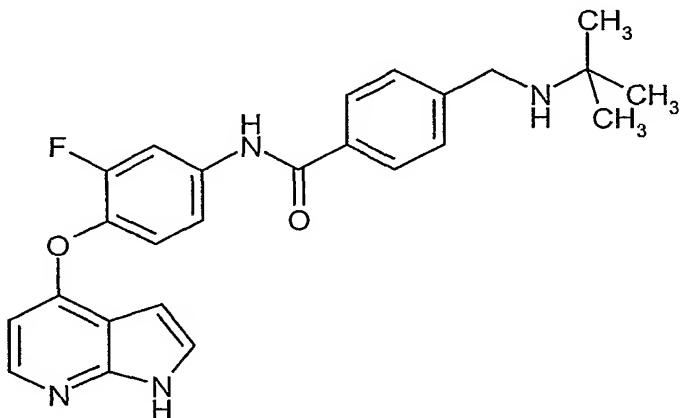
10 LC-MS (Methode 3):  $R_t = 1.31$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 355$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 1.97\text{--}2.44$  (m, 4H), 4.20 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 7.32–7.46 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), NH (3H) nicht sichtbar.

### Beispiel 15

15 4-[(tert-Butylamino)methyl]-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]benzamid



Zu einer Lösung aus 141 mg (0.23 mmol) 2-Chlor-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]benzamid (aus Beispiel 19A) in 2 ml Dimethylformamid gibt man bei Raumtemperatur 73 µl (0.79 mmol) tert-Butylamin. Man lässt 12 Stunden bei 40°C röhren. Man reinigt 20 die Lösung durch präparative HPLC und erhält einen Feststoff.

Ausbeute: 15 mg (14% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 1.33$  min.

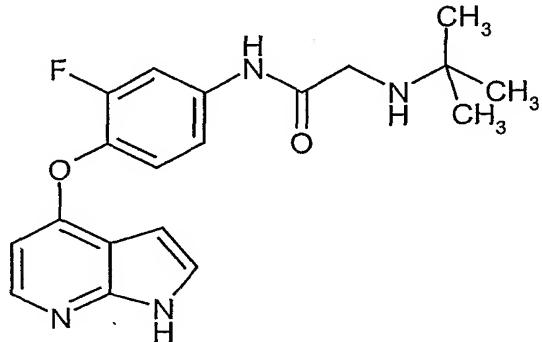
MS (ESI pos.):  $m/z = 433$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- 60 -

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ = 1.40 (s, 9H), 4.19 (m, 2H), 6.37 (m, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 8.05 (dd, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 9.13 (brs, 2H), 10.68 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).

### Beispiel 16

5 N<sup>2</sup>-(tert-Butyl)-N<sup>1</sup>-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]glycinamid



Zu einer Lösung aus 147 mg (0.46 mmol) 2-Chlor-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]acetamid (aus Beispiel 16A) in 3 ml Dimethylformamid gibt man bei Raumtemperatur 140 µl (1.38 mmol) tert-Butylamin. Man lässt 12 Stunden röhren und reinigt die  
10 Lösung durch préparative HPLC und erhält einen Feststoff.

Ausbeute: 85 mg (52% d. Th.)

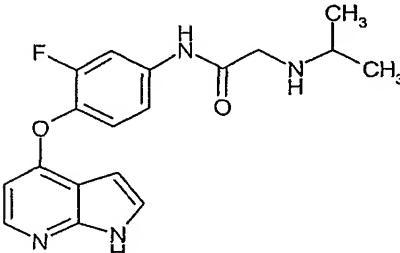
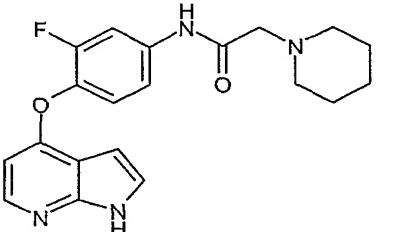
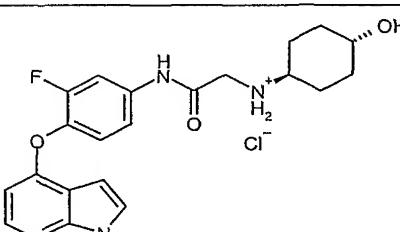
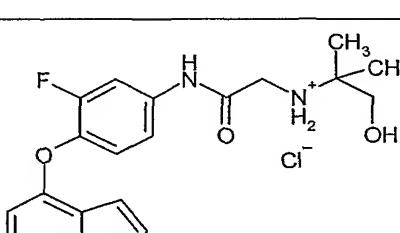
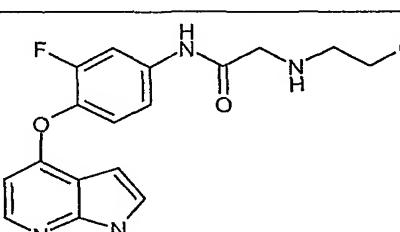
LC-MS (Methode 1): R<sub>t</sub> = 1.03 min.

MS (ESI pos.): m/z = 357 (M+H)<sup>+</sup>

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ = 1.07 (s, 9H), 6.22 (m, 1H), 6.36 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 11.73 (s, 1H).

Analog zu Beispiel 16 werden hergestellt:

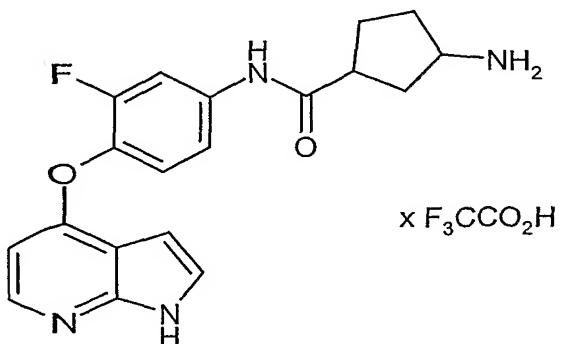
Bsp.-Nr.	Edukt (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, <sup>1</sup> H-NMR
17	16A		LC-MS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.20 min. MS (ESI pos.): m/z = 345 (M+H) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): δ = 0.89 (t, 3H), 1.45 (q, 2H), 6.23 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 11.75 (s, 1H).

Bsp.-Nr.	Edukt (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$
18	16A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.95$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 343$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): $\delta = 1.01$ (d, 6H), 2.74 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 11.76 (s, 1H).
19	16A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.95$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 343$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): $\delta = 1.41$ (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 3.09 (s, 2H), 6.23 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 9.96 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).
20	16A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.94$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 399$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): $\delta = 1.20$ (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 6.30 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.06 (m, 2H), 11.16 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).
21	16A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.96$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 373$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): $\delta = 1.26$ (s, 6H), 3.06 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 6.35 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.82 (m, 2H), 11.22 (s, 1H), 12.28 (s, 1H).
22	16A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.80$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 345$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 200 MHz): $\delta = 3.71$ (t, 3H), 6.34 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 9.03 (m, 2H), 11.13 (s, 1H), 12.24 (s, 1H).

Bsp.-Nr.	Edukt (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$
23	17A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.12$ min.
24	18A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.14$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 371$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): $\delta = 1.05$ (s, 9H), 1.23 (d, 1H), 3.35 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 10.20 (s, 1H), 11.73 (s, 1H).

Beispiel 25

3-Amino-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]cyclopentanecarboxamid-3-trifluoroacetat



5

Zu einer Lösung aus 29 mg (0.065 mmol) tert-Butyl-[3-({[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]carbamat (aus Beispiel 21A) in 1 ml Dichlormethan gibt man unter Argon 1 ml Trifluoressigsäure und lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch präparative HPLC.

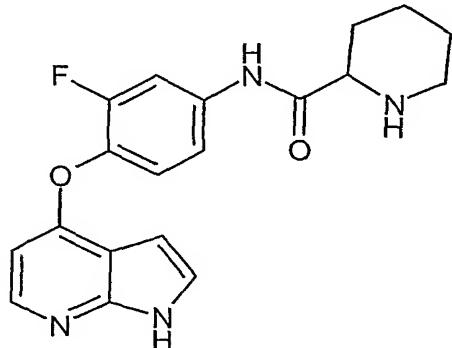
10 Ausbeute: 21.4 mg (68% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.03$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 355$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

Beispiel 26

N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]piperidin-2-carboxamid



Zu einer Lösung aus 65 mg (0.144 mmol) tert-Butyl-2-({[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}carbonyl)piperidin-1-carboxylat (aus Beispiel 23A) in 1 ml Dichlormethan gibt man unter Argon 1 ml Trifluoressigsäure und lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und mit einer gesättigten Lösung von Natriumcarbonat gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Man reinigt den Rückstand durch präparative HPLC.

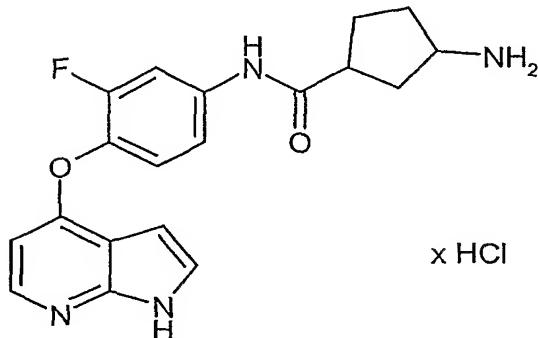
10 Ausbeute: 37 mg (66% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.02$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 355$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Beispiel 27

3-Amino-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]cyclopentancarboxamid-Hydrochlorid



Zu einer Lösung aus 454 mg (1.00 mmol) tert-Butyl-[3-({[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino}carbonyl)cyclopentyl]carbamat (aus Beispiel 21A) in 5 ml Dioxan gibt man

unter Argon bei 0°C 2.5 ml (10 mmol) einer 4M Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan und lässt über Nacht bei Raumtemperatur röhren. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch préparative HPLC.

Ausbeute: 271 mg (70% d. Th.)

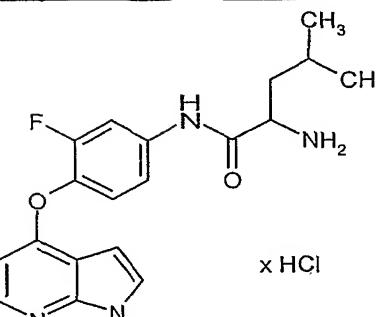
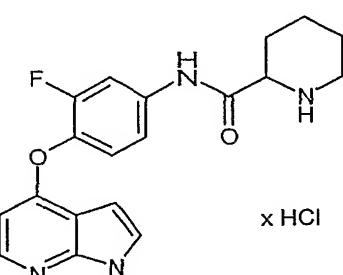
5 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.03$  min.

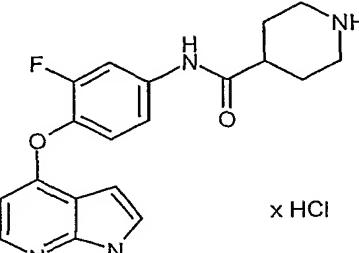
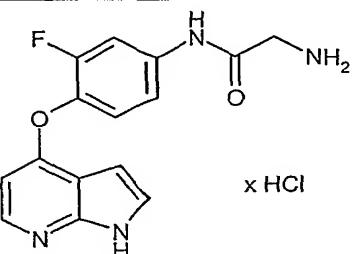
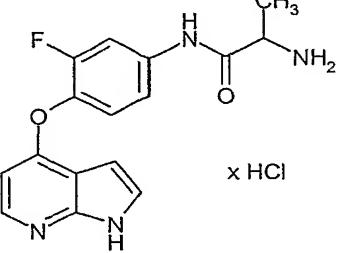
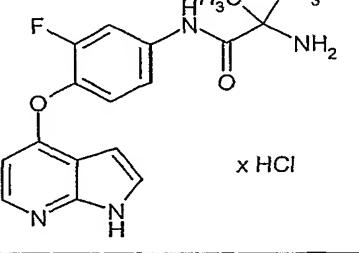
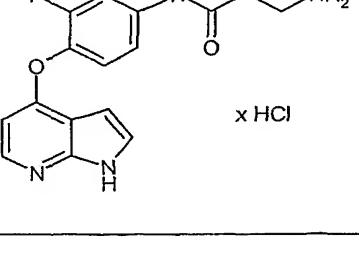
MS (ESI pos.):  $m/z = 355$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 1.72$  (m, 1H), 1.80–2.08 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 8.10 (br. s, 3H), 8.24 (d, 1H), 10.66 (s, 1H), 12.47 (s, 1H).

10

Analog zu Beispiel 27 werden hergestellt:

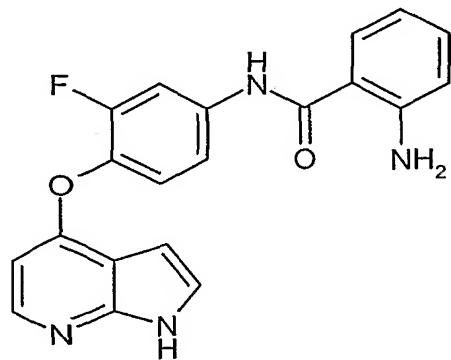
Bsp.-Nr.	Edukt (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, <sup>1</sup> H-NMR
28	22A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.24$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 357$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
29	23A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 1.03$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 355$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): $\delta = 1.45$ –1.89 (m, 5H), 2.31 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.85 (m, 1H), 9.40 (m, 1H), 11.36 (s, 1H), 12.38 (s, 1H).

Bsp.-Nr.	Edukt (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, $^1\text{H-NMR}$
30	24A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.99$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 355$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 200 MHz): $\delta = 1.71$ – 2.09 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.72 (m, 1H), 9.06 (m, 1H), 10.70 (s, 1H), 12.54 (s, 1H).
31	25A		LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.26$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 301$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup>
32	26A		LC-MS (Methode 1): $R_t = 0.87$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 315$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): $\delta = 1.51$ (d, 3H), 4.14 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.41 (d, 3H), 11.42 (s, 1H), 12.57 (s, 1H).
33	27A		LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.23$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 329$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): $\delta = 1.68$ (s, 6H), 6.41 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.49 (s, 3H), 10.74 (s, 1H), 12.43 (s, 1H).
34	28A		LC-MS (Methode 5): $R_t = 2.38$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 315$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): $\delta = 2.42$ (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 6.22 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.49 (s, 3H), 11.73 (s, 1H).

Bsp.-Nr.	Edukt (Bsp.-Nr.)	Struktur	MS, HPLC, LC-MS, <sup>1</sup> H-NMR
35	30A		LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.69$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 447$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 200 MHz): $\delta = 2.09$ (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.57 (m, 3H), 6.35 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.25–7.45 (m, 5H), 7.49 (m, 3H), 7.87 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 10.09 (m, 1H), 11.37 (s, 1H), 12.26 (s, 1H).
36	31A		LC-MS (Methode 6): $R_t = 1.13$ min. MS (ESI pos.): $m/z = 331$ ( $M+H$ ) <sup>+</sup> <sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , 300 MHz): $\delta = 4.11$ (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.37 (d, 3H), 11.33 (s, 1H), 12.48 (s, 1H).

**Beispiel 37**

2-Amino-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]benzamid



5 Zu einer Lösung aus 50 mg (0.12 mmol) N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-2-nitrobenzamid (aus Beispiel 29A) in 5 ml Ethanol gibt man Platin(IV)oxid und lässt über Nacht bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre röhren. Man filtriert vom Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man reinigt durch präparative HPLC.

Ausbeute: 24 mg (50% d. Th.)

10 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.86$  min.

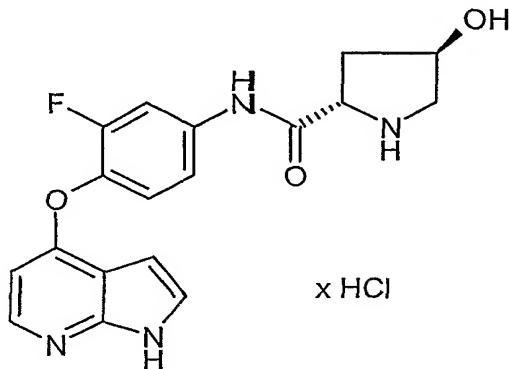
- 67 -

MS (ESI pos.): m/z = 363 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz): δ = 6.26 (m, 1H), 6.37 (m, 3H), 6.61 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.62 (t, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 10.26 (s, 1H), 11.77 (s, 1H).

### Beispiel 38

5 (4R)-N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-4-hydroxy-L-prolinamid-Hydrochlorid



Zu einer Lösung aus 114 mg (0.23 mmol) (4R)-4-(Benzylxy)-N-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin-4-yloxy)phenyl]-L-prolinamid-Hydrochlorid (aus Beispiel 35) in 5 ml Ethanol gibt man 10 mg 10%iges Palladium auf Kohle und lässt über Nacht bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre röhren. Man filtriert vom Feststoff ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man reinigt durch préparative HPLC.

Ausbeute: 14 mg (15% d. Th.)

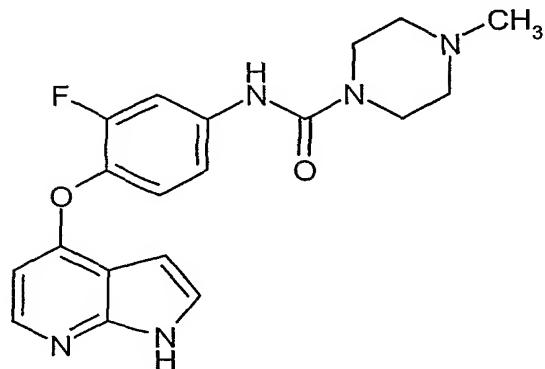
LC-MS (Methode 5): R<sub>t</sub> = 1.16 min.

15 MS (ESI pos.): m/z = 357 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ = 1.80 (m, 1H), 2.02 (dd, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.92 (dd, 2H), 3.89 (t, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.70 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 10.19 (m, 1H), 11.73 (s, 1H).

**Beispiel 39**

N-[3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]-4-methylpiperazin-1-carboxamid



Zu einer Lösung aus 164 mg (61%ig, 0.27 mmol) Phenyl-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]carbamat (aus Beispiel 20A) in 2 ml DMF gibt man 31 µl (0.27 mmol) 1-Methylpiperazin und lässt 3 Stunden bei 60°C röhren. Man reinigt die Lösung durch präparative HPLC.

Ausbeute: 57 mg (55% d. Th.)

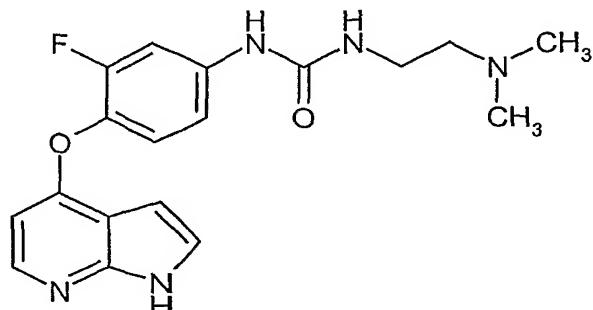
LC-MS (Methode 5):  $R_t = 2.44$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 370$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>10</sup>  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 2.78$  (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.43 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.75 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 12.51 (s, 1H).

**Beispiel 40**

N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N'-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]harnstoff



<sup>15</sup>

Zu einer Lösung aus 300 mg (44%ig, 0.367 mmol) Phenyl-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]carbamat (aus Beispiel 20A) in 2 ml DMF gibt man 38 µl (0.367 mmol) N,N-Di-

- 69 -

methylethyldiamin und lässt 3 Stunden bei 60°C röhren. Man reinigt die Lösung durch präparative HPLC.

Ausbeute: 122 mg (88% d. Th.)

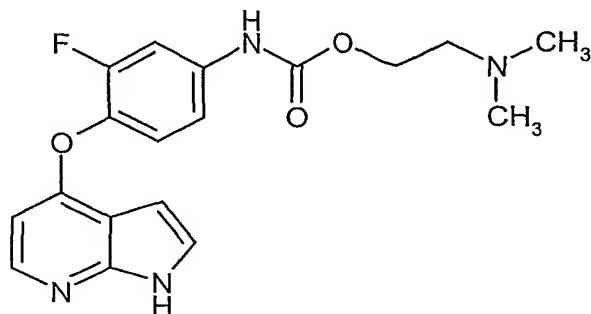
LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.92$  min.

5 MS (ESI pos.):  $m/z = 358$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 2.17$  (s, 6H), 2.33 (t, 2H), 3.19 (m, 2H), 6.15 (t, 1H), 6.22 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 11.70 (s, 1H).

#### Beispiel 41

10 2-(Dimethylamino)ethyl-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]carbamat



Zu einer Lösung aus 29 µl (0.29 mmol) N,N-Dimethylethanolamin in 2 ml wasserfreiem THF gibt man 0.58 ml (0.29 mmol) Kaliumhexamethyldisilazid (0.5 M in THF). Dazu tropft man eine Lösung aus 100 mg (88%ig, 0.24 mmol) Phenyl-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)-phenyl]carbamat (aus Beispiel 20A) in 2 ml wasserfreiem THF zu und lässt über Nacht bei RT röhren. Man setzt Wasser hinzu, extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 19 mg (20% d. Th.)

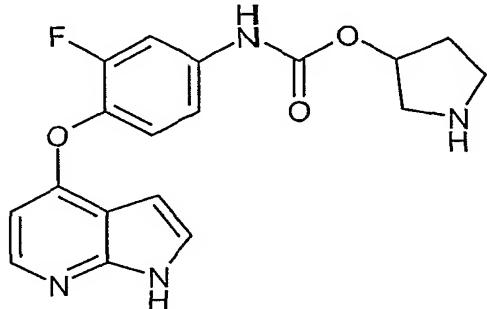
20 LC-MS (Methode 1):  $R_t = 1.02$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 359$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 2.20$  (s, 6H), 2.53 (t, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.22 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.98 (s, 1H), 11.71 (s, 1H).

**Beispiel 42**

Pyrrolidin-3-yl-[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]carbamat



Analog Beispiel 26 wird die Titelverbindung aus 36 mg (0.080 mmol) tert-Butyl-3-[({{[3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amino} carbonyl}oxy]pyrrolidin-1-carboxylat (aus Beispiel 32A) synthetisiert.

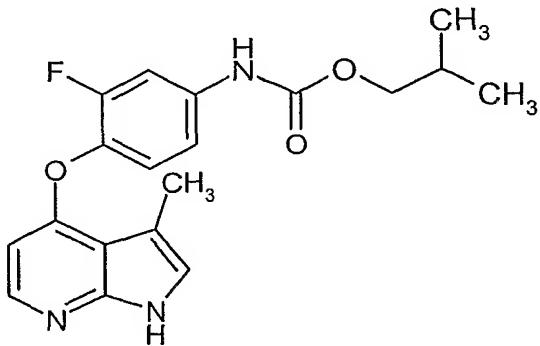
Ausbeute: 6.7 mg (33% d. Th.)

LC-MS (Methode 1):  $R_t = 0.95$  min.

MS (ESI pos.):  $m/z = 357$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**10 Beispiel 43**

Isobutyl-{3-fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}carbamat



200 mg (0.77 mmol) {3-Fluor-4-[(3-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]phenyl}amin (aus Beispiel 15A) werden in 5 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0°C gekühlt. Man tropft 110 µl (0.77 mmol) Triethylamin und 1.08 ml (1.16 mmol) Isobutylchlorformiat hinzu und lässt noch 2 Stunden bei 0°C röhren. Man gibt gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung hinzu und lässt 10 min bei RT röhren. Dann wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt

wird in 8 ml Methanol aufgenommen. Man gibt 0.8 ml (0.8 mmol) 1 M Natriummethanolatlösung hinzu und lässt 30 min bei RT röhren. Man engt ein und reinigt durch préparative HPLC.

Ausbeute: 200 mg (72% d. Th.)

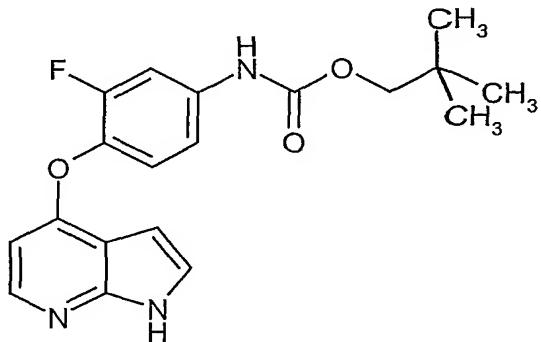
LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.41$  min.

5 MS (ESI pos.):  $m/z = 358$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 0.94$  (d, 6H), 1.94 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 6.13 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 9.91 (s, 1H), 11.34 (br. s, 1H).

#### Beispiel 44

2,2-Dimethylpropyl [3-fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]carbamat



10

100 mg (0.41 mmol) [3-Fluor-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yloxy)phenyl]amin (aus Beispiel 5A) und 660 µl (6.62 mmol) Pyridin werden in Dichlormethan (5 ml) gelöst. Man kühlt auf 0°C, setzt 75 mg (0.49 mmol) Neopentylchlorformiat hinzu und lässt 24 h bei RT röhren. Dann gibt man Wasser zu und verdünnt mit Dichlormethan, extrahiert und trocknet die organische Phase über  
 15 Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in 2.5 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe von 0.09 ml (0.50 mmol) 5.4-molarer Natriummethanolatlösung 1 h bei RT gerührt. Man reinigt durch préparative HPLC und erhält einen Feststoff.

Ausbeute: 53 mg (43% d. Th.)

LC-MS (Methode 2):  $R_t = 2.45$  min.

20 MS (ESI pos.):  $m/z = 358$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz):  $\delta = 0.95$  (s, 9H), 3.83 (s, 2H), 6.24 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.62 (dd, 1H), 8.06 (dd, 1H), 9.94 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).

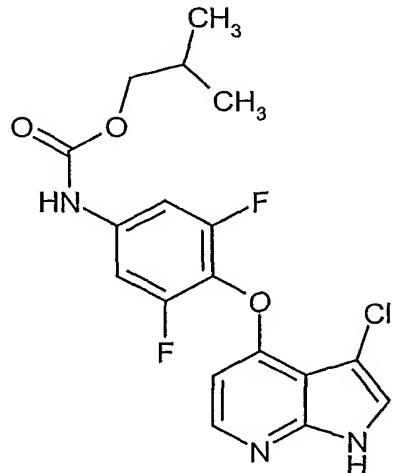
Analog zu den aufgeführten Beispielen werden hergestellt:

Bsp.-Nr.	Struktur	LC-MS
45		LC-MS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.40 min. MS (ESI pos.): m/z = 405 (M+H) <sup>+</sup>
46		LC-MS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.50 min. MS (ESI pos.): m/z = 419 (M+H) <sup>+</sup>
47		LC-MS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.40 min. MS (ESI pos.): m/z = 431 (M+H) <sup>+</sup>
48		LC-MS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.20 min. MS (ESI pos.): m/z = 387 (M+H) <sup>+</sup>

Bsp.-Nr.	Struktur	LC-MS
49		LC-MS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.10 min. MS (ESI pos.): m/z = 373 (M+H) <sup>+</sup>
50		LC-MS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.40 min. MS (ESI pos.): m/z = 405 (M+H) <sup>+</sup>
51		LC-MS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.00 min. MS (ESI pos.): m/z = 386 (M+H) <sup>+</sup>
52		LC-MS (Methode 2): R <sub>t</sub> = 1.10 min. MS (ESI pos.): m/z = 373 (M+H) <sup>+</sup>

Beispiel 53

Isobutyl-{4-[(3-chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluorophenyl} carbamat



200 mg (0.50 mmol) 4-[(3-Chlor-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)oxy]-3,5-difluoranilin (aus  
 5 Beispiel 37A) werden in 5 ml Dichlormethan suspendiert und auf 0°C gekühlt. Man tropft 70 µl (0.50 mmol) Triethylamin und 0.71 ml (0.75 mmol) Isobutylchlorformiat hinzu und lässt noch 2 Stunden bei 0°C röhren. Man gibt gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung hinzu und lässt 10 min bei RT röhren. Dann wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Lösung wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden  
 10 über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in 6 ml Methanol aufgenommen. Man gibt 0.6 ml (0.6 mmol) 1 M Natriummethanolatlösung hinzu und lässt 30 min bei RT röhren. Man engt ein und reinigt durch präparative HPLC.

Ausbeute: 174 mg (65% d. Th.)

LC-MS (Methode 3):  $R_t = 2.82 \text{ min.}$

15 MS (ESI pos.):  $m/z = 396, 398 (\text{M}+\text{H})^+.$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta = 0.94$  (d, 6H), 1.94 (m, 1H), 3.92 (d, 2H), 6.34 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 10.18 (s, 1H), 12.13 (br. s, 1H).

### B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

In einem in vitro-Assay mit rekombinanter Rho-Kinase-II wird die Hemmung des Enzyms untersucht. Die gefäßrelaxierende Wirkung wird an Phenylephrin-induzierten Kontraktionen isolierter Ringe der Kaninchen-Arteria-Saphena bestimmt. Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen kann durch Untersuchung der blutdrucksenkenden Wirkung an narkotisierten Ratten gezeigt werden.

#### **Hemmung der rekombinanten Rho-Kinase II (ROK $\alpha$ )**

Die Aktivität der Rho-Kinase wird durch den Einbau von  $^{33}\text{P}$ -Phosphat in ein Substratpeptid bestimmt. Dazu wird kommerziell erhältliche Rho-Kinase II (Upstate Biotechnology) in Gegenwart des S6 Phosphate-Acceptor-Peptides mit den Testsubstanzen oder einer Lösungsmittelkontrolle 10 min bei 37°C vorinkubiert. Anschließend wird die Kinase-Reaktion durch Zugabe von  $^{33}\text{P}$ -markiertem ATP gestartet. Nach 20 min bei 37°C wird die Reaktion durch Zugabe von  $\text{H}_3\text{PO}_4$  gestoppt. Aliquots werden auf Filter pipettiert, die Filter gewaschen und anschließend mit Scintillator beschichtet. Die Radioaktivität der am Filter gebundenen  $^{33}\text{P}$ -markierten Peptide wird in einem Micro-Beta-Counter gemessen. Der IC<sub>50</sub>-Wert entspricht der Konzentration einer Testsubstanz bei welcher der Rho-Kinase katalysierte Einbau von  $^{33}\text{P}$  in das Peptid im Vergleich zu einer Lösungsmittelkontrolle um 50 % gehemmt ist. Die experimentellen Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Beispiel-Nr.	IC <sub>50</sub> (nM)
15	49
23	12
40	27
41	20

#### **20 Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro**

3 mm breite Ringe der isolierten Kaninchen-Arteria-Saphena werden einzeln in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Der Gefäßtonus wird isometrisch erfasst und registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von  $3 \times 10^{-8}$  g/ml Phenylephrin induziert und nach 4 min wieder ausgewaschen. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz mit jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung vorinkubiert und die darauffolgende Kontraktion mit der Höhe der letzten Kontrollkontraktion

verglichen. Es wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren ( $IC_{50}$ ).

#### **Blutdruckmessung an narkotisierten Ratten**

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 – 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach der Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Lösungen entweder oral mittels Schlundsonde oder über die Femoralvene intravenös verabreicht.

#### **C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

##### **Tablette:**

###### **Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

###### **Herstellung:**

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

##### **Oral applizierbare Suspension:**

###### **Zusammensetzung:**

25 1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

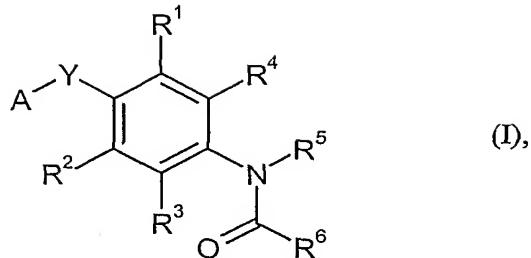
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäßer Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

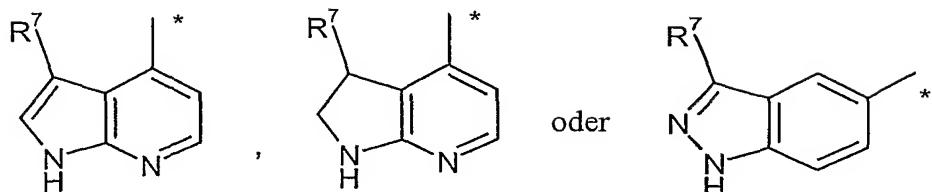
Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel



worin

5 A einen Rest



bedeutet,

worin

10 R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl durch Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein können,

und

15 \* für die Anknüpfstelle an Y steht,

Y O oder NH bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Cyano oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeuten,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl bedeuten,

R<sup>5</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

R<sup>6</sup> einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio,  
5 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl-  
amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, 5- bis  
10-gliedriges Heteroaryl oder 5- bis 10-gliedriges Heterocycl substituiert  
ist,

10 worin Alkylamino, Cycloalkylamino oder Aryl ihrerseits durch  
Amino, Hydroxy, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino  
oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl substituiert sein können,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, das durch Amino, Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert  
sein kann,

Dimethylaminoethylamino,

15 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, 5- bis 10-gliedrigem Heterocycl oder 5- bis 10-gliedrigem  
Heterocycloxy,

wobei Cycloalkyl, Heterocycl oder Heterocycloxy durch Amino,  
Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Oxo oder Benzyloxy  
substituiert sein können,

und (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedrigem Heteroaryl,

20 wobei Aryl oder Heteroaryl durch Amino, Hydroxy, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino  
substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

25 2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

A einen Rest



bedeutet,

worin

$R^7$  für Wasserstoff, Chlor oder Methyl steht,

5 und

\* für die Anknüpfstelle an Y steht,

Y O bedeutet,

$R^1$  und  $R^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Fluor oder Chlor bedeuten,

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

10  $R^5$  Wasserstoff bedeutet,

$R^6$  einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, das durch Amino, Hydroxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylthio,  
 $(C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino, ( $C_5$ - $C_6$ )-Cycloalkylamino, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylcarbonyl-  
amino, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy carbonyl, Phenyl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl  
15 oder 5- oder 6-gliedriges Heterocyclyl substituiert ist,

worin Alkylamino, Cycloalkylamino oder Phenyl ihrerseits durch  
Hydroxy, Halogen, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_3$ )-Alkylamino oder  
Phenyl substituiert sein können,

( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, das durch Amino oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkylamino substituiert sein kann,

20 Cyclopentyl, Cyclohexyl, 5- oder 6-gliedrigem Heterocyclyl oder 5- oder 6-gli-  
drigem Heterocycloxy,

wobei Cyclopentyl, Cyclohexyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyloxy durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Oxo oder Benzyloxy substituiert sein können,

5 und Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyridazinyl,

wobei Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyridazinyl durch Amino, Hydroxy, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sein können,

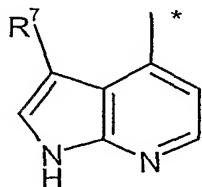
10

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

A einen Rest



15

bedeutet,

worin

R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Chlor oder Methyl steht,

und

20 \* für die Anknüpfstelle an Y steht,

Y O bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeuten,

R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet,

R<sup>6</sup> einen Rest bedeutet, der ausgewählt ist aus der Gruppe von:

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Cyclohexylamino oder Piperidinyl substituiert ist,

5 worin Alkylamino oder Cyclohexylamino ihrerseits durch Hydroxy oder Phenyl substituiert sein können,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, das durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann,

Cyclopentyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyloxy oder Pyrrolidinyloxy,

10 wobei Cyclopentyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyloxy oder Pyrrolidinyloxy durch Amino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl oder Benzyloxy substituiert sein können,

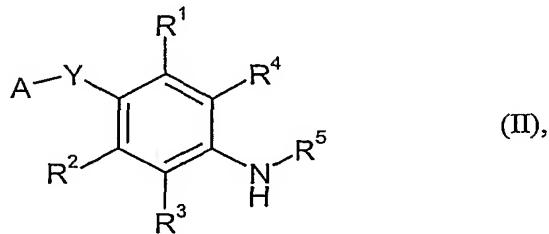
und Phenyl oder Thienyl,

15 wobei Phenyl oder Thienyl durch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Amino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann, substituiert sein können,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

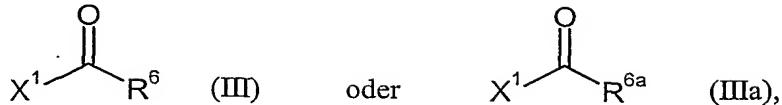
20 [A] Verbindungen der Formel



worin

A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



worin

$\text{R}^6$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

5  $\text{R}^{6a}$  einem wie oben definierten Rest  $\text{R}^6$  entspricht, der aber anstelle einer sekundären oder tertiären Aminogruppe einen Chlorsubstituenten oder anstelle einer freien Aminogruppe eine Nitrogruppe oder eine geschützte Aminogruppe enthält und

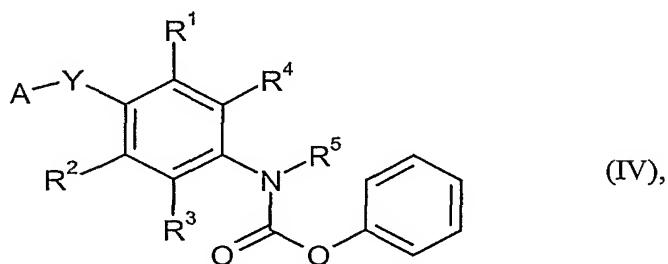
10  $\text{X}^1$  für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, oder Hydroxy steht,

umsetzt

und im Fall der Umsetzung mit Verbindungen (IIIa) anschließend noch im Rest  $\text{R}^{6a}$  den Chlorsubstituenten durch ein Amin substituiert, die Nitrogruppe zur entsprechenden Aminogruppe hydriert oder die Schutzgruppe zur Freisetzung der entsprechenden freien Aminogruppe abspaltet

15 oder

[B] Verbindungen der Formel



worin

$\text{A}$ ,  $\text{Y}$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

20 mit Verbindungen der Formel



worin

$\text{R}^8$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

umsetzt.

- 5      5. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen.
6. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.
- 10     7. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion.
- 15     8. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, unter Verwendung einer kardiovaskulär wirksamen Menge einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert.
9. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff.
10. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem inerten nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
- 20     11. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.
12. Arzneimittel nach Anspruch 9 oder 10 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von erektiler Dysfunktion.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D471/04 A61K31/435 A61P9/00  
//(C07D471/04, 221:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/22856 A (SCHERING CORPORATION) 21 March 2002 (2002-03-21) Bsp. 8a, 9, 10, 11, 11a, 12, 14 -----	1-12
A	WO 03/082808 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED; IMAZAKI, NAONORI; KITANO, M) 9 October 2003 (2003-10-09) abstract -----	1-12
A	WO 03/062227 A (BAYER CORPORATION; NAGARATHNAM, DHANAPALAN; DUMAS, JACQUES; HATOUM-MOK) 31 July 2003 (2003-07-31) the whole document ----- -/-	1-12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

2 March 2005

Date of mailing of the international search report

16/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fritz, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/013430

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FUKATA YUKO ET AL: "Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 22, no. 1, January 2001 (2001-01), pages 32-39, XP002267445 ISSN: 0165-6147 the whole document -----	1-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/013430

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0222856	A	21-03-2002	AU WO US	8898501 A 0222856 A2 2002114806 A1		26-03-2002 21-03-2002 22-08-2002
WO 03082808	A	09-10-2003	AU EP WO	2003220935 A1 1500643 A1 03082808 A1		13-10-2003 26-01-2005 09-10-2003
WO 03062227	A	31-07-2003	CA EP WO US	2473910 A1 1470122 A1 03062227 A1 2004002507 A1		31-07-2003 27-10-2004 31-07-2003 01-01-2004

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013430

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
**IPK 7 C07D471/04 A61K31/435 A61P9/00**  
**//(C07D471/04, 221:00, 209:00)**

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
**IPK 7 C07D A61K**

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data**

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 02/22856 A (SCHERING CORPORATION) 21. März 2002 (2002-03-21) Bsp. 8a, 9, 10, 11, 11a, 12, 14 -----	1-12
A	WO 03/082808 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED; IMAZAKI, NAONORI; KITANO, M) 9. Oktober 2003 (2003-10-09) Zusammenfassung -----	1-12
A	WO 03/062227 A (BAYER CORPORATION; NAGARATHNAM, DHANAPALAN; DUMAS, JACQUES; HATOUM-MOK) 31. Juli 2003 (2003-07-31) das ganze Dokument ----- -/-	1-12

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

**2. März 2005**

**16/03/2005**

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

**Fritz, M**

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013430

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FUKATA YUKO ET AL: "Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells" TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 22, Nr. 1, Januar 2001 (2001-01), Seiten 32-39, XP002267445 ISSN: 0165-6147 das ganze Dokument -----	1-12

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013430

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0222856	A	21-03-2002	AU WO US	8898501 A 0222856 A2 2002114806 A1		26-03-2002 21-03-2002 22-08-2002
WO 03082808	A	09-10-2003	AU EP WO	2003220935 A1 1500643 A1 03082808 A1		13-10-2003 26-01-2005 09-10-2003
WO 03062227	A	31-07-2003	CA EP WO US	2473910 A1 1470122 A1 03062227 A1 2004002507 A1		31-07-2003 27-10-2004 31-07-2003 01-01-2004